

ALKALISCHE PHOSPHATASE POSITIVE  
B - ZELL LYMPHOME

Christian Gamel

Ess  
München  
1986





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

A L K A L I S C H E   P H O S P H A T A S E   P O S I T I V E

B - Z E L L   L Y M P H O M E

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

C h r i s t i a n   G a m e l

aus Landshut

1985

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter: Prof.Dr.G.Burg

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.1986

# Inhaltsverzeichnis

|      |                                                                                |      |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1.   | EINLEITUNG                                                                     | S.1  |
| 1.1  | B- und T-Lymphozyten. Ontogenese und histologische Organisationsform           | S.2  |
| 1.2  | Klassifikationen der Non-Hodgkin-Lymphome                                      | S.3  |
| 1.3  | Alkalische Phosphatase positive (ALP <sup>+</sup> ) Lymphome                   | S.7  |
| 2.   | PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE                                                | S.8  |
| 3.   | ERGEBNISSE                                                                     | S.12 |
| 3.1  | Patientencharakteristik                                                        | S.12 |
| 3.2  | Zuordnung des Patientengutes zu verschiedenen Lymphomtypen                     | S.17 |
| 3.3  | Lokalisatorische Verteilung der Hautmanifestationen und deren Makromorphologie | S.18 |
| 3.4  | Veränderungen der Hautmanifestationen im Verlauf der Erkrankung                | S.21 |
| 3.5  | Alkalische Phosphatase im Serum                                                | S.23 |
| 3.6  | Lymphknotenbefunde                                                             | S.24 |
| 3.7  | Organbeteiligung                                                               | S.28 |
| 3.8  | Stadieneinteilung nach dem TNM-System                                          | S.34 |
| 3.9  | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Hautmanifestation                       | S.35 |
| 3.10 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lymphknotenbeteiligung                  | S.37 |
| 3.11 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von Leukozytenzahlen                            | S.38 |
| 3.12 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Lymphozytenzahlen                       | S.40 |
| 3.13 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Behandlungsart                          | S.42 |

|        |                                                                           |      |
|--------|---------------------------------------------------------------------------|------|
| 4.     | DISKUSSION                                                                | S.46 |
| 4.1    | Vorkommen der alkalischen Phosphatase                                     | S.46 |
| 4.2    | Isoenzyme der alkalischen Phosphatase                                     | S.49 |
| 4.2.1  | Isoenzyme der alkalischen Phosphatase in verschiedenen Tumorzellen        | S.49 |
| 4.2.2  | Isoenzyme der alkalischen Phosphatase in Lymphozyten                      | S.50 |
| 4.3    | Subzelluläre Lokalisation der alkalischen Phosphatase                     | S.52 |
| 4.3.1  | Subzelluläre Lokalisation in verschiedenen Organen                        | S.53 |
| 4.3.2  | Ultrastrukturelle Lokalisation in Tumorzellen                             | S.53 |
| 4.3.3  | Ultrastrukturelle Lokalisation in Lymphozyten                             | S.54 |
| 4.4    | Funktion der alkalischen Phosphatase                                      | S.55 |
| 4.5    | Alkalische Phosphatase positive Lymphome als eigene Lymphom-Subpopulation | S.57 |
| 4.6    | Alkalische Phosphatase als Markerenzym                                    | S.61 |
| 4.7    | Besprechung der eigenen Ergebnisse                                        | S.61 |
| 4.7.1  | Patientenstatus bei Studienende                                           | S.63 |
| 4.7.2  | Patientencharakteristik                                                   | S.63 |
| 4.7.3  | Hautbefunde                                                               | S.65 |
| 4.7.4  | Alkalische Phosphatase im Serum                                           | S.67 |
| 4.7.5  | Lymphknotenbefunde                                                        | S.67 |
| 4.7.6  | Organbeteiligung                                                          | S.68 |
| 4.7.7  | Überlebenszeit in Abhängigkeit von Hautmanifestationen                    | S.70 |
| 4.7.8  | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lymphknotenbeteiligung             | S.70 |
| 4.7.9  | Überlebenszeit in Abhängigkeit von Leukozytenzahlen                       | S.71 |
| 4.7.10 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lymphozytenzahlen                      | S.72 |
| 4.7.11 | Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Behandlungsart                     | S.72 |
| 5.     | ZUSAMMENFASSUNG                                                           | S.75 |
|        | ABKÜRZUNGEN                                                               | S.79 |
|        | LITERATUR                                                                 | S.80 |

## 1. EINLEITUNG

Als maligne Lymphome werden Krankheiten bezeichnet, denen eine klonale Proliferation lymphoider Zellen zugrundeliegt.

An der Haut fallen unter diesen Oberbegriff auch Krankheitsbilder, die man früher z. B. als "Maligne Retikulose" oder "Retikulosarkom" bezeichnete. Die Annahme, daß es sich bei den Retikulosen um Neoplasien des retikulo-histiozytären Systems handelt, mußte verlassen werden, da heute bekannt ist, daß es sich um Proliferationen des lymphatischen Systems handelt, wobei im Falle der kutanen Lymphome die Haut das Manifestationsorgan darstellt.

Die malignen Lymphome können als klonale Expansionen der normalen anatomischen und funktionalen Komponenten des Immunsystems betrachtet werden. Die malignen Zellen behalten oft die besonderen Eigenarten ihrer normalen Geschwisterzellen bezüglich Funktion und Wanderungseigenschaften bei. Die Multiplizität der daraus resultierenden Eigenschaften spiegelt sich in der klinischen und pathologischen Vielfältigkeit dieser Erkrankungen wider.

Man unterteilt die malignen Lymphome in zwei Gruppen: den Morbus Hodgkin einerseits und auf der anderen Seite die große Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome.

Die Krankheitsbilder beider Gruppen können sich sowohl nodal als auch extranodal manifestieren. Bei den malignen Lymphomen der Haut handelt es sich überwiegend um extranodale Manifestationsformen der Non-Hodgkin-Lymphome. Diese können sowohl lokalisiert als auch generalisiert auftreten. Sie stellen sich meistens als plattenartige Infiltrate oder tumorförmige, progressive und zumeist irreversible Proliferationen ohne bislang erkennbar Ursache dar.

## 1.1 B- UND T-LYMPHOZYTEN: ONTOGENESE UND HISTOLOGISCHE ORGANISATIONSFORM

Spezielle Untersuchungstechniken wie Immunzystologie, Semi- und Ultradünnschnittechniken können keine routinemäßige Anwendung finden. Sie haben jedoch Einblick in die Herkunft und Differenzierung der Lymphozyten erlaubt, die sich nach einem vereinfachten Schema nach LENNERT (47) folgendermaßen darstellen lassen (Abb. 1):

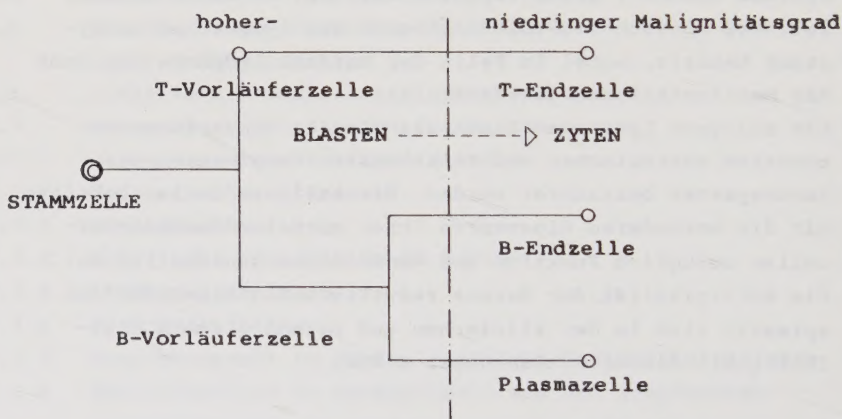


Abb. 1: Ontogenese lymphatischer Zellen (47,10)

Dieses Schema bietet ein Grundprinzip der funktionell-morphologischen Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome. Eine klonale, neoplastische Proliferation ist auf jeder Entwicklungsstufe von der pluripotenten Stammzelle bis zum Lymphozyten möglich.

Diese Tatsache erklärt, daß sich das klinische und histologische Bild der malignen Lymphome der Haut außerordentlich vielfältig darstellen kann.

Anhand bestimmter Verteilungsmuster der lymphozytären Infiltrate in der befallenen Haut können T-, B- oder Non-B/Non-T-Zell-Infiltratmuster voneinander abgegrenzt werden (7,12). Das B-Zell-Muster ist gekennzeichnet durch scharf begrenzte Infiltrate im mittleren und oberen Korium mit einem subepidermalen, bandförmigen, freien Streifen. Das T-Zell-Muster zeigt ein bandartiges, lockeres, subepidermales Infiltrat mit Einwanderung von Zellen in die Epidermis. Beim Non-B/Non-T-Zell-Muster findet sich ein ausgedehntes diffuses Infiltrat im gesamten Korium, mit oder ohne Epidermotropismus lymphoider Zellen.

## 1.2 KLASSEIFIKATION DER NON-HODGKIN-LYMPHOME

In den letzten Jahren ist vor allem durch neue Erkenntnisse in der Immunologie und Immunpathologie eine weltweite Diskussion um die Neuordnung der Non-Hodgkin-Lymphome in Gang gekommen.

Im angelsächsischen Schrifttum wird die Klassifikation nach RAPPAPORT (65), die sich an Zellform, Differenzierungsgrad und Art des Tumorwachstums orientiert, bevorzugt.

Wesentliche Beiträge im Zuge der Bemühungen um eine zytogenetisch und immunologisch ausgerichtete Klassifikation sind in Deutschland durch die Arbeitsgruppe von LENNERT (45,46,47) und in den USA durch LUKES und COLLINS (51) erarbeitet worden. Diese Autoren sehen die malignen Lymphome als Neoplasien des Immunsystems, ausgehend vorwiegend von den Zellen der B- und T-Reihe, die immunologische und zytomorphologische Unterschiede aufweisen und durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Zelldifferenzierung nun charakterisiert werden können.

Die 1974 als "Kieler Klassifikation" vorgestellte Einteilung (26,46) sieht eine für die Klinik bedeutsame Unterscheidung zwischen Lymphomen vom niedrigen und hohen Malignitätsgrad vor. Innerhalb dieser beiden Gruppen werden weitere Unterteilungen nach funktionellen und zytologischen Kriterien vorgenommen.

I. Maligne Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad  
(LGML)

1. lymphozytisch; B-Zell-Typ, T-Zell-Typ:  
CLL u.a.
2. lympho-plasmozytoid (immunozytisch):  
Plasmozytom, M. Waldenström u.a.
3. zentrozytisch: früher lymphozytisches  
Lymphosarkom, Germinozytom
4. zentroblastisch-zentrozytisch: früher  
großfollikuläres Lymphoblastom Brill-  
Simmers, Germinoblastom

II. Maligne Lymphome von hohem Malignitätsgrad  
(HGML)

1. zentroblastisch: früher germinoblastisches  
Sarkom
2. lymphoblastisch: B-Zell-Typ, T-Zell-Typ:  
früher lymphoblastisches Sarkom und ALL
3. immunoblastisch: früher Retikulosarkom,  
immunoblastisches Sarkom

Tab. 1: "Kiel"-Klassifikation nach GERARD-MARCHANT und  
LENNERT (26,46)

Schließlich organisierte das U.S. National Cancer Institute eine Studie über die Anwendbarkeit der geläufigen Klassifikationen und untersuchte an mehr als 1000 Lymphompatienten die klinische Bedeutung, die Reproduzierbarkeit und die Möglichkeit, eine Kompromiß-Klassifikation zu schaffen. Aus dieser Studie resultierte die New Working Formulation for Clinical Usage (40,56) (Tab. 2).

I. Lymphomas of low grade malignancy

- a. ML, small cell, lymphocytic (including CLL and plasmacytoid)
- b. ML, small cell cleaved follicular
- c. ML, small and large cell cleaved follicular

II. Lymphomas of intermediate grade malignancy

- d. ML, large cell follicular
- e. ML, small cleaved cell diffuse
- f. ML, small and large cell diffuse
- g. ML, large cell cleaved and noncleaved diffuse

III. Lymphomas of high grade malignancy

- h. ML, large cell immunoblastic (including plasmacytoid, clear cell, polymorphic, with epitheloid cells)
- i. ML, lymphoblastic convoluted and non-convoluted
- j. ML, Burkitt's



Tab. 2: New Working Formulation for Clinical Usage nach KRÜGER (40) (ML = malignant lymphoma)

Obwohl die New Working Formulation (NWF) bei vielen internationalen Studien Verwendung findet, sind dennoch die Rappaport- und die "Kiel"-Klassifikation die am meisten gebrauchten.

"Kiel"-Klassifikation

alte Nomenklatur

Maligne Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad

lymphozytisch

B-Zell-Typ

Lymphadenosis cutis circumscripta

T-Zell-Typ

Mycosis fungoides. Sezary-Syndrom, "pagetoide Retikulose"

immunozytisch

Maligne Retikulose

zentrozytisch

Maligne Retikulose

zentroblastisch-zentrozytisch

Maligne Retikulose

Maligne Lymphome von hohem Malignitätsgrad

zentroblastisch

Retikulosarkom/-atose

lymphoblastisch

Lymphosarkom/-atose

B-Zell-Typ

T-Zell-Typ  
(convoluted)

immunoblastisch

Retikulosarkom/-atose

Pseudolymphome

Lymphadenosis cutis benigna

Lympomatoide Papulose

Tab. 3: Klassifikation kutaner Lymphome in Anlehnung an die "Kiel"-Klassifikation (3,9,45)

BURG et al. (5,6,8) haben 1977 versucht, die "Kiel"-Klassifikation auch für die Lymphome der Haut anzuwenden. Dies führte zu der Aufgabe der alten "Retikulose"-Nomenklatur und zu einer neuen Einteilung der kutanen Lymphome (9) (Tab.3).

### 1.3. ALKALISCHE PHOSPHATASE POSITIVE (ALP<sup>+</sup>) LYMPHOME

Obwohl das Vorkommen der alkalischen Phosphatase (ALP) im lymphatischen Gewebe seit 1961 bekannt ist (48), waren NANBA et al. (55) die ersten, die diesem Phänomen besondere Aufmerksamkeit schenkten. Sie vermuteten, daß maligne Lymphome, bei denen sich enzymhistochemisch eine zellmembrangebundene ALP-Aktivität nachweisen ließ, einen neuen Subtyp der B-Zell-Lymphome darstellten.

POPPEMA (61,62) zeigte die Anwesenheit monoklonaler membrangebundener Immunglobuline an den Lymphomzellen, die diese als B-Zell-Abkömmlinge identifizierten.

Trotz einiger vergleichender Untersuchungen über ALP<sup>+</sup> Lymphome, die diese mit großer Wahrscheinlichkeit den Follikelzentrumszellen zuordnen (55,62,72), besteht eine beachtliche histopathologische Heterogenität. Bislang hat lediglich POPPEMA (61,62) klinische Parameter von Patienten mit ALP<sup>+</sup> Lymphomen in seine Untersuchungen über eine eventuelle eigene Entität dieser Lymphome miteinfließen lassen. Ansonsten sind in der Literatur kaum Angaben über den klinischen Verlauf zu finden (72).

## 2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE

Insgesamt kamen 17 Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mit malignen B-Zell-Lymphomen der Haut zur Untersuchung (Tab. 4)

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Chronisch lymphatische Leukämie                         | 3  |
| Immunozytom                                             | 5  |
| Zentrozytisches Lymphom                                 | 4  |
| Zentroblastisch-zentrozystisches Lymphom                | 4  |
| Unklassifiziertes malignes Lymphom niedriger Malignität | 1  |
| Gesamt                                                  | 17 |

Tab. 4: Häufigkeit der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome in dieser Studie (Einteilung nach der "Kiel"-Klassifikation)

Die genaue Spezifikation des Lymphomtyps erfolgte anhand der histo- und zytochemischen Bilder von Biopsien, die aus klinisch befallener Haut und teilweise von Lymphknoten der Patienten entnommen wurden. Zum Teil wurden auch monoklonale Antikörper zur Phänotypisierung und Bestimmung der Immunglobulin-Produktion unter Berücksichtigung leichter und schwerer Ketten verwendet.

Ein anderer Teil des Biopsiematerials wurde tiefgefroren und die davon angefertigten Kryostatschnitte wurden zur Darstellung der alkalischen Phosphatase mit Calcium-Kobalt nach der Gomori-Technik angefärbt.

Zur statischen Erfassung diene ein von der kooperativen Studiengruppe Hautlymphome erstellter Erfassungsbogen, der die wichtigsten prognostischen Faktoren zur Erfassung von Hautlymphomen enthält (s. Anhang):

- Zeitpunkt des Auftretens von Erstsymptomen
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Organbefunde: sie beziehen sich in erster Linie auf Organe, die häufig am Krankheitsgeschehen beteiligt sind, wie Milz, Leber, Lunge und Knochenmark
- Lymphknotenbefunde
- Blutbefunde
- Lokalisation und Diagnose von Hautbiopsien

Ferner werden die Lokalisation der Läsionen, soweit möglich deren Ausmaß in % der Körperoberfläche und die Art der Läsionen, wie Papeln, Plaques, Tumor oder Erythem, erfaßt.

Das in der vorliegenden Studie verwendete TNM-Schema zur Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome beinhaltet folgende Unterteilungen (3):

"T" kennzeichnet die Art des Hautbefalls

- T<sub>0</sub>: Läsionen, die weder klinisch noch histologisch verdächtig auf kutane B-Zell-Lymphome sind
- T<sub>1</sub>: einen solitären Tumor (oder Papeln oder Plaques)
- T<sub>2</sub>: multiple Tumoren, aggregiert in einem Lymphabflußgebiet
- T<sub>3</sub>: multiple Tumoren in mehreren Lymphabflußgebieten
- T<sub>4</sub>: einen oder mehrere tiefe, subkutane Knoten

"N" beschreibt den Status peripherer Lymphknoten

- N<sub>0</sub>: klinisch und pathologisch nicht befallen
- N<sub>1</sub>: Befall eines regionalen Lymphknotens
- N<sub>2</sub>: Befall mehrerer Lymphknoten auf einer Seite des Zwerchfells
- N<sub>3</sub>: Befall mehrerer Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells

"M" steht für Organbeteiligung

- M<sub>0</sub>: keine Organbeteiligung
- M<sub>1</sub>: Organbeteiligung

Die Befundkombination von Haut (T), Lymphknoten (N) und Organen (M) lassen sich in Stadien von I - IV einteilen (Tab. 5):

| Befund        |                                                                  | Stadien                           |                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Haut          | ① 1 Solitärer Tumor                                              | No Mo →                           | IA                       |
|               | 2 Multiple Tumoren, aggregiert in einem Lymphabflußgebiet        | No Mo →                           | IB                       |
|               | 3 Multiple Tumoren, disseminiert in mehreren Lymphabflußgebieten | No Mo →                           | IC                       |
|               | 4 Tiefe(r) subkutane(r) Tumor(en)                                | ID                                | ID                       |
| Lymphknoten   | ② 1 Befall eines regionalen Lymphknotens                         |                                   | T <sub>1-2</sub> IIA IIB |
|               | 2 Befall mehrerer Lymphknoten auf einer Zwerchfellseite          | M <sub>0</sub>                    | T <sub>3</sub> IIC       |
|               | 3 Befall mehrerer Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells  | T <sub>1-4</sub> M <sub>0</sub>   | T <sub>4</sub> III       |
| Innere Organe | ③ Befall innerer Organe                                          | T <sub>1-4</sub> N <sub>0-3</sub> | IV                       |

Tab. 5: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung kutaner B-Zell-Lymphome nach BURG (3)

Die Daten und Befunde der einzelnen Patienten wurden überwiegend retrospektiv aus den Krankenberichten ermittelt, auf Erhebungsbögen übertragen und statistisch ausgewertet.

Ziel dieser retrospektiven Studie soll es sein, Aussagen darüber zu treffen, ob es sich bei den ALP<sup>+</sup> Lymphomen der Haut um eine eigene klinische Entität handelt, die sich eventuell durch ganz spezifische klinische oder labor-chemische Parameter von den übrigen Lymphomen der B-Zell-Reihe unterscheidet. Es soll untersucht werden, ob Unterschiede in Art und Lokalisation des Hautbefalls, im Befall von Lymphknoten und Organen und Unterschiede im Blutbild bestehen. Weiterhin soll in dieser Arbeit Aufschluß darüber gegeben werden, ob sich bei den ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphomen Unterschiede hinsichtlich der Prognose abzeichnen, ob sich Differenzen in den Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Stadium des Hautbefalls, vom Status des weißen Blutbildes und letztlich auf das Ansprechen gegenüber verschiedenen Therapieformen erkennen lassen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK

Zur Auswertung kamen 17 Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München aus den Jahren 1964-1983.

Bei 8 Patienten konnte in den histologischen Schnitten von Haut- und teilweise Lymphknotenbiopsien alkalische Phosphatase nachgewiesen werden ( $ALP^+$ ), bei 9 Patienten war in den Lymphomzellen keine alkalische Phosphatase nachweisbar ( $ALP^-$ ).

Bei den  $ALP^+$  Lymphomen lag das Verhältnis Männer (m, n=5) zu Frauen (w; n=3) bei m:w = 1,7:1.

Bei  $ALP^-$  Lymphompatienten fiel das Verhältnis m (n=7) zu w (n=2) mit 4,5:1 wesentlich deutlicher zugunsten der Männer aus (Tab. 6).

Das Durchschnittsalter der  $ALP^+$  Patienten betrug bei Stellung der Erstdiagnose 71 Jahre 1 Monat, die Spannweite der Lebensalter war 33 Jahre, wobei der jüngste Patient 52 Jahre, der älteste 85 Jahre alt war.

Das Durchschnittsalter der  $ALP^-$  Patienten lag dagegen bei 68 Jahren und 5 Monaten, die Spannweite betrug 32 Jahre, der jüngste Patient war 45 Jahre, der älteste 77 Jahre alt.

In der Gruppe der  $ALP^+$  Patienten war bei Diagnosestellung nur ein Patient jünger als 65 Jahre, 5 Patienten waren älter als 70 Jahre. Bei den  $ALP^-$  Patienten war ebenfalls ein Patient jünger als 65 Jahre, 4 Patienten waren älter als 70 Jahre (Tab. 6).

Die durchschnittliche Dauer vom Auftreten der Erstsymptome bis zur Diagnosestellung betrug für die Gruppe der ALP<sup>+</sup> Patienten 2 Jahre und 2 Monate, für die ALP<sup>-</sup> Patienten allerdings nur 1/2 Jahr (Tab. 7).

|                                            | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|--------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| männlich (m)                               | 5                      | 7                      |
| weiblich                                   | 3                      | 2                      |
| Verhältnis m:w                             | 1,7:1                  | 4,5:1                  |
| Durchschnittsalter<br>bei Diagnosestellung | 71J                    | 68J                    |
| davon unter 65J                            | 1=13%                  | 1=11%                  |
| 65 - 70J                                   | 2=25%                  | 4=44%                  |
| älter als 70J                              | 5=62%                  | 4=44%                  |

Tab. 6: Patientencharakteristik: Gegenüberstellung der Daten von Patienten mit ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> kutanen B-Zell-Lymphomen (J=Jahre, Mo=Monate). Das Durchschnittsalter wurde auf ganze Lebensjahre auf- bzw. abgerundet

|                                 | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| kürzeste Zeitspanne             | 4Mo                    | 2Mo                    |
| durchschnittliche<br>Zeitspanne | 2J 2Mo                 | 6Mo                    |
| längste Zeitspanne              | 4J 10Mo                | 1J 1Mo                 |

Tab. 7: Durchschnittliche Zeitspanne vom Auftreten der Erstsymptome bis zur Diagnosestellung (J=Jahre, Mo=Monate)

Am Ende des Erfassungszeitraumes, der Zeitspanne von der Diagnosestellung (Anlegen eines Ersterhebungsbogens) bis zum jüngsten Untersuchungsbefund (letzter Folgerhebungsbogen), im August 1983, lebten von den 8 ALP<sup>+</sup> Lymphom-Patienten noch 2, 4 Patienten waren verstorben; von einer Patientin konnte der Verlauf der Krankheit nicht weiter dokumentiert werden, von einem Patienten konnte nur ein Ersterhebungsbogen angelegt werden.

Von den ALP<sup>-</sup> Patienten lebten bei der Beendigung der Studie ebenfalls 2, 7 Patienten waren verstorben. Von einem verstorbenen Patienten konnte allerdings nur ein Ersterhebungsbogen angelegt werden, bis auf den Todeszeitpunkt konnten keine weiteren Daten über den Verlauf der Erkrankung gesammelt werden (Tab. 8).

|                       | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| leben                 | 2=25%                  | 2=22%                  |
| verstorben            | 4=50%                  | 7=78%                  |
| nicht zu<br>ermitteln | 2=25%                  | 0                      |

Tab. 8: Status der Patienten am Ende der Studie

Von den 4 verstorbenen Patienten mit ALP<sup>+</sup> B-Zell-Lymphom verstarben 3 Tumor-abhängig, einer Tumor-unabhängig. 4 der 7 verstorbenen ALP<sup>-</sup> Patienten verstarben Tumor-abhängig, bei 3 Patienten konnte die Todesursache nicht genau geklärt werden (Tab. 9).

|               | ALP <sup>+</sup> (n=4) | ALP <sup>-</sup> (n=7) |
|---------------|------------------------|------------------------|
| TU-abhängig   | 3=75%                  | 4=57%                  |
| fraglich      | 0                      | 3=43%                  |
| TU-unabhängig | 1=25%                  | 0                      |

Tab. 9: Aufschlüsselung der Todesursachen (TU = Tumor)

Die Überlebensraten der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten stellen sich unterschiedlich dar. So sind beispielsweise 3 Jahre nach Diagnosestellung noch 83 % der ALP<sup>+</sup> Patienten am Leben, während von den ALP<sup>-</sup> Patienten nur noch 33% leben (Abb. 2).

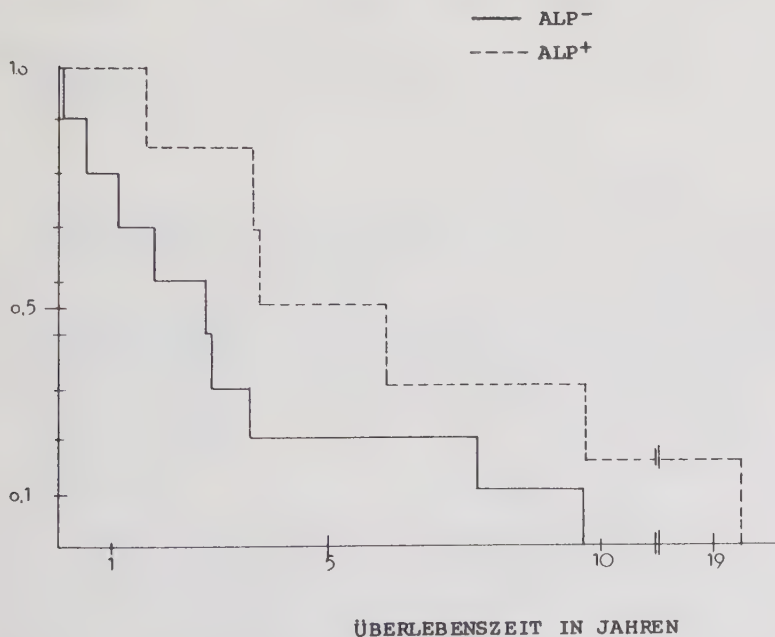


Abb. 2: Überlebensraten der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten

Bei Berücksichtigung aller Werte betrug die Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten durchschnittlich 7 Jahre und 4 Monate, die der ALP<sup>-</sup> Patienten nur 3 Jahre und 4 Monate, war also etwa nur halb so lang wie die Überlebenszeit der Patienten mit ALP<sup>+</sup> B-Zell-Lymphom (Tab. 10).

|                                                | ALP <sup>+</sup> (n=6) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Gesamt-Überlebenszeit                          | 7J 4Mo                 | 3J 4Mo                 |
| bereinigt von hohen und niedrigen Extremwerten | 5J 9Mo                 | 2J 9Mo                 |

Tab. 10: Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten (J = Jahre, Mo = Monate)

Um eine mögliche Verzerrung durch sehr hohe Überlebenszeiten (19J 6Mo / 9J 8Mo) und extrem niedrige (1J 7Mo / 1Mo) auszugleichen, wurden zur Erstellung eines bereinigten Ergebnisses diese 4 Werte ausgeklammert (Tab. 10). Dennoch ergab sich wiederum eine mehr als doppelt so lange Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> Patienten mit 5 Jahren und 9 Monaten im Vergleich zu den ALP<sup>-</sup> Patienten mit 2 Jahren und 9 Monaten (Tab. 10).

### 3.2 ZUORDNUNG DES PATIENTENGUTES ZU VERSCHIEDENEN LYMPHOMTYPEN

Die Diagnose eines speziellen Lymphomtyps wurde aufgrund des histochemischen Befundes aus Hautinfiltraten, z. T. zusätzlich aus befallenen Lymphknoten gestellt. Daneben wurden teilweise zytochemische und immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt. Folgende Diagnosen wurden dabei gestellt (Tab. 11):

| Diagnose                                              | Gesamtzahl | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|-------------------------------------------------------|------------|------------------------|------------------------|
| Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)                 | 3          | 1=13%                  | 2=22%                  |
| Immunozytom (IC)                                      | 5          | 4=50%                  | 1=12%                  |
| Zentrozytisches Lymphom (CC)                          | 4          | 0                      | 4=44%                  |
| Zentroblastisch zentrozytisches Lymphom (CB/CC)       | 4          | 2=24%                  | 2=22%                  |
| Unklassifiziertes B-Zell-Lymphom niedriger Malignität | 1          | 1=13%                  | 0                      |

Tab. 11: Diagnose-Schlüssel der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten

### 3.3 LOKALISATORISCHE VERTEILUNG DER HAUTMANIFESTATIONEN UND DEREN MAKROMORPHOLOGIE

Ein Vergleich der Verteilung der Hautbefunde zeigt, daß in der Gruppe der alkalische Phosphatase positiven (ALP<sup>+</sup>) Lymphompatienten in 75% der Fälle die Beine, in der Hälfte der Fälle Kopf und Hals und in 38% der Fälle der Stamm betroffen war.

Bei den alkalische Phosphatase negativen (ALP<sup>-</sup>) Patienten waren hingegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 78% der Fälle der Stamm, in 2/3 der Fälle Kopf und Hals, die Beine zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch bei keinem der Patienten befallen (Tab. 12).

|           | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|-----------|------------------------|------------------------|
| Kopf/Hals | 4=50%                  | 6=67%                  |
| Stamm     | 3=38%                  | 7=78%                  |
| Beine     | 6=75%                  | 0                      |
| Arme      | 2=25%                  | 2=22%                  |

Tab. 12: Lokalisation der Hautmanifestationen bei Diagnosestellung. Wegen der Multiplizität der Herde liegt die Summe der Prozentzahlen insgesamt über 100%

Hautveränderungen an den Armen zeigten sich bei Diagnosestellung in beiden Gruppen in etwa 1/4 der Fälle (Tab. 12). Die Analyse der Manifestationsarten ergab ein Verhältnis von solitärem zu multiplem Befall bei den ALP<sup>+</sup> Patienten von 1:3, bei den ALP<sup>-</sup> Patienten von 1:3,5 (Tab. 13). Am häufigsten waren bei beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon mehrere Regionen gleichzeitig befallen (Tab. 13).

ALP<sup>+</sup> Lymphome (n=8)

|                               | solitär | multipel |
|-------------------------------|---------|----------|
| Kopf                          | 1=12%   | 1=12%    |
| Stamm                         | 0       | 0        |
| Arme                          | 0       | 0        |
| Beine                         | 1=12%   | 2=26%    |
| mehrere Regionen gleichzeitig |         | 3=38%    |

ALP<sup>-</sup> Lymphome (n=9)

|                               | solitär | multipel |
|-------------------------------|---------|----------|
| Kopf                          | 2=22%   | 0        |
| Stamm                         | 0       | 2=22%    |
| Arme                          | 0       | 0        |
| Beine                         | 0       | 0        |
| mehrere Regionen gleichzeitig |         | 5=56%    |

Tab. 13: Lokalisatorisches Verteilungsmuster der Hautmanifestationen bei ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphomen bei Diagnosestellung

Bei den ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten kam es in keinem Fall zur ausschließlichen Manifestation an den Armen, diese waren bei beiden Gruppen in je 2 Fällen im Rahmen eines Befalls mehrerer Regionen mitbeteiligt (Tab. 12,13). Bei 2 der 3 ALP<sup>+</sup> Patienten mit einem Befall mehrer Regionen bestand bereits bei Diagnosestellung eine generalisierte Verteilung der Hautmanifestationen.

|                | ALP <sup>+</sup> (n=7) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| T <sub>0</sub> | 1=14%                  | 2=25%                  |
| T <sub>1</sub> | 1=14%                  | 2=25%                  |
| T <sub>2</sub> | 1=14%                  | 0                      |
| T <sub>3</sub> | 4=58%                  | 4=50%                  |
| T <sub>4</sub> | 0                      | 0                      |

Tab. 16: Hautbefall nach der TNM-Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome (3) am Ende des Erfassungszeitraumes (T-Stadium)

Eine andere Synopsis soll die Veränderungen des Hautbefalls von der Diagnosestellung bis zum Ende des Erfassungszeitraumes verdeutlichen (Tab. 17). Allerdings konnte auch hier, wie in Tab. 15 und Tab. 16, der Einfluß der verschiedenen Therapieformen nicht mitberücksichtigt werden.

Teilremissionen konnten bei den ALP<sup>+</sup> Patienten in 43% der Fälle, bei den ALP<sup>-</sup> Patienten in 50 % erreicht werden. Vollremissionen der Hauterscheinungen waren bei einem ALP<sup>+</sup> und 2 ALP<sup>-</sup> Patienten zu verzeichnen. Ein Patient mit Teilremission und ein Patient mit Vollremission aus der ALP<sup>+</sup> Gruppe und ein Patient mit Vollremission aus der ALP<sup>-</sup> Gruppe waren bei Abschluß der Studie noch am Leben (Tab. 17).

|                            | ALP <sup>+</sup> (n=7) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|
| lokale Progression         | 1=14%                  | 1=13%                  |
| generalisierte Progression | 2=29%                  | 1=13%                  |
| Teilremission              | 3=43%                  | 4=50%                  |
| Vollremission              | 1=14%                  | 2=24%                  |

Tab. 17: Veränderungen der Hautmanifestationen im Verlauf der Erkrankung, ohne Berücksichtigung der Einflußnahme durch die Therapie

### 3.4 VERÄNDERUNGEN DER HAUTMANIFESTATIONEN IM VERLAUF DER ERKRANKUNG

Die Erfassung des Hautbefalls erfolgte nach der TNM-Klassifikation zur Einteilung kutaner B-Zell-Lymphome (3). Dabei wurden dem Stadium T<sub>1</sub> neben einem Solitär-Tumor auch Papeln und Plaques zugeordnet.

Der Hautbefund wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung entweder bis zum Tod des Patienten oder zumindest solange erfaßt, wie retrospektiv Daten über den einzelnen Patienten zu eruieren waren (Erfassungszeitraum).

Patienten, von denen nur ein Ersterhebungsbogen angelegt werden konnte, fielen demzufolge aus der Studie über den Krankheitsverlauf heraus.

Aus der Gruppe der ALP<sup>+</sup> Patienten konnten die Hauterscheinungen von 7 Patienten, aus der ALP<sup>-</sup> Gruppe von 8 Patienten weiterverfolgt werden (Tab. 15, 16).

|                | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| T <sub>0</sub> | 0                      | 0                      |
| T <sub>1</sub> | 2=25%                  | 2=22%                  |
| T <sub>2</sub> | 2=25%                  | 1=11%                  |
| T <sub>3</sub> | 4=50%                  | 6=67%                  |
| T <sub>4</sub> | 0                      | 0                      |

Tab. 15: Hautbefall nach der TNM-Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome (3) bei Diagnosestellung (T-Stadium)

7 von 8 ALP<sup>+</sup> Patienten hatten bei Diagnosestellung solitäre oder multiple Tumoren als Hauterscheinung, bei einem Patienten davon waren die Tumoren bereits ulzeriert, in der Gruppe der ALP<sup>-</sup> Patienten traten bei 7 von 9 Patienten Tumoren auf. Infiltrierte Plaques wiesen 5 von 8 ALP<sup>+</sup> und 4 von 9 ALP<sup>-</sup> Patienten auf, Papeln wurden bei jeweils 2 Patienten beschrieben (Tab. 14).

|                       | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Tumor,<br>ulzerierend | 1=12%                  | 0                      |
| Tumor                 | 7=87%                  | 7=78%                  |
| Plaques               | 5=63%                  | 4=44%                  |
| Papeln                | 2=25%                  | 2=22%                  |

Tab. 14: Makromorphologie der Hautmanifestationen. Da häufig verschiedene Manifestationsformen gleichzeitig vorlagen, liegen die Zahlenangaben in der Summe über 100%.

### 3.5 ALKALISCHE PHOSPHATASE IM SERUM

Bei 4 von 8 ALP<sup>+</sup> und bei 2 von 9 ALP<sup>-</sup> Patienten war der Wert der Serum-ALP bestimmt worden.

Dabei zeigte sich, daß bei den ALP<sup>+</sup> Patienten die Serum-ALP ausnahmslos im Normbereich lag, bei einem der beiden ALP<sup>-</sup> Patienten war die ALP geringfügig erhöht, der andere Wert war ebenfalls normal hoch (Tab. 19).

Eine Verlaufskontrolle der Serum-ALP-Werte wurde nicht durchgeführt

| Serum-ALP                              | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|----------------------------------------|------------------------|------------------------|
| im Normbereich                         | 4=50%                  | 1=11%                  |
| erhöht                                 | 0                      | 1=11%                  |
| nicht untersucht<br>bzw. keine Angaben | 4=50%                  | 7=78%                  |

Tab. 19: Untersuchung der Serum-ALP bei 8 ALP<sup>+</sup> und 9 ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten

### 3.6 LYMPHKNOTENBEFUNDE

Bei der Hälfte der ALP<sup>+</sup> Patienten waren bei Diagnosestellung Lymphknoten deutlich vergrößert, bei den ALP<sup>-</sup> Patienten in 89% der Fälle (Tab. 20).

Eine histologische Untersuchung von Lymphknotenmaterial wurde bei einem ALP<sup>+</sup> und bei 5 ALP<sup>-</sup> Patienten durchgeführt. Der Lymphknotenbefund des ALP<sup>+</sup> Patienten wurde als fraglich lymphomspezifisch eingestuft, 4 Lymphknotenbiopsien von ALP<sup>-</sup> Patienten waren lymphomspezifisch pathologisch, eine fraglich (Tab. 21).

|                     | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| nicht vergrößert    | 3=38%                  | 1=11%                  |
| fraglich vergrößert | 1=12%                  | 0                      |
| deutlich vergrößert | 4=50%                  | 8=89%                  |

Tab. 20: Klinische Lymphknotenbefunde bei Diagnosestellung

|                                      | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|
| keine Lymphknotenbiopsie angefertigt | 7=88%                  | 4=44%                  |
| fraglicher Biopsiebefund             | 1=12%                  | 1=12%                  |
| pathologischer Biopsiebefund         | 0                      | 4=44%                  |

Tab. 21: Anzahl der histologisch lymphomspezifischen, pathologischen Befunde von Lymphknotenbiopsien

Im weiteren Verlauf, von der Diagnosestellung bis zum jüngsten Untersuchungsbefund, waren klinisch sicher vergrößerte Lymphknoten wiederum bei 4 ALP<sup>+</sup> Patienten nachzuweisen, was jedoch wegen der geringeren in die Statistik eingehende Patientenzahl eine Steigerung um 7% bedeutet. Aus der ALP<sup>-</sup> Gruppe wiesen nur noch 62% der Patienten vergrößerte Lymphknoten auf; dies entspricht einer Verringerung um 27% (Tab. 22).

|                     | ALP <sup>+</sup> (n=7) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| nicht vergrößert    | 3=43%                  | 3=38%                  |
| fraglich vergrößert | 0                      | 0                      |
| deutlich vergrößert | 4=57%                  | 5=62%                  |

Tab. 22: Klinische Lymphknotenbefunde bei Berichtsende

Der bei Diagnosestellung fragliche Lymphknotenbefund eines ALP<sup>-</sup> Patienten wurde durch eine erneute Biopsie als lymphomspezifisch pathologisch verifiziert.

Im Berichtszeitraum wurde bei einem weiteren ALP<sup>-</sup> Patienten eine Lymphknoten-Biopsie entnommen, der Befund war lymphomspezifisch. 2 andere ALP<sup>-</sup> Patienten mit lymphomspezifischem Lymphknotenbefund bei Diagnosestellung hatten bei Berichtsende keine klinisch vergrößerten Lymphknoten mehr; es waren während des Berichtszeitraumes keine weiteren Biopsien entnommen worden, die Patienten konnten dem N-Stadium N<sub>0</sub> zugeteilt werden (Tab. 23, 24).

|                                   | ALP <sup>+</sup> (n=1) | ALP <sup>-</sup> (n=6) |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| pathologisch<br>lymphomspezifisch | 1                      | 5                      |
| fraglich<br>lymphomspezifisch     | 0                      | 1                      |
| nicht<br>lymphomspezifisch        | 0                      | 0                      |

Tab. 23: Befundkonstellation der Lymphknoten-Biopsien von ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten am Ende des Berichtszeitraumes

Die beiden ALP<sup>+</sup> Patienten, die bei Abschluß der Studie noch lebten, hatten während des gesamten Berichtszeitraumes weder klinisch noch histologisch pathologische Lymphknotenveränderungen aufzuweisen und waren deswegen nach der TNM-Klassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (3) einem N-Stadium N<sub>0</sub> zugeteilt worden. Von den beiden am Ende der Studie lebenden ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten wies der eine bei Diagnosestellung ein N-Stadium N<sub>0</sub>, der andere N<sub>3</sub> auf, bei Berichtende hingegen hatten beide ein Stadium N<sub>0</sub> (Tab. 24, 25).

|                | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| N <sub>0</sub> | 4=50%                  | 1=11%                  |
| N <sub>1</sub> | 1=13%                  | 1=11%                  |
| N <sub>2</sub> | 1=13%                  | 3=33%                  |
| N <sub>3</sub> | 2=24%                  | 4=45%                  |

Tab. 24: Einteilung der Lymphknotenbefunde bei Diagnosestellung nach der TNM-Klassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (3)

|                | ALP <sup>+</sup> (n=7) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| N <sub>0</sub> | 3=42%                  | 3=37%                  |
| N <sub>1</sub> | 2=29%                  | 0                      |
| N <sub>2</sub> | 0                      | 1=13%                  |
| N <sub>3</sub> | 2=29%                  | 4=50%                  |

Tab. 25: Einteilung der Lymphknotenbefunde am Ende des  
Berichtszeitraumes nach der TNM-Klassifikation  
für kutane B-Zell-Lymphome (3)

Bei Diagnosestellung wie am Ende des Erfassungszeitraumes konnten die meisten ALP<sup>+</sup> Patienten einem N-Stadium N<sub>0</sub> zugeteilt werden. Spiegelbildlich dazu hatten in der Gruppe der ALP<sup>-</sup> Patienten sowohl zu Anfang als auch am Ende des Berichtszeitraumes die meisten ein Stadium N<sub>3</sub> aufzuweisen.

### 3.7 ORGANBETEILIGUNG

Zur Feststellung der Krankheitsausdehnung, speziell der Beteiligung von Lunge, Leber, Milz und Knochenmark, waren neben der klinischen Untersuchung und der Erhebung von Laborparametern bei den meisten Patienten folgende Staging-Untersuchungen durchgeführt worden: Röntgen-Thorax, Oberbauch-Sonogramm, Szintigraphie von Leber und Milz, Computertomographie und Knochenmarksbiopsien in Form von Sternalpunktionen oder Beckenkamm-Biopsien (Tab. 26, 27). Der histologische Befund einer Leber-Biopsie konnte nur bei einem Patienten erhoben werden.

#### ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten (n=8)

|                                             | Lunge | Leber | Milz  | Knochenmark |
|---------------------------------------------|-------|-------|-------|-------------|
| nicht<br>befallen                           | 4=50% | 1=12% | 2=25% | 2=25%       |
| fraglich<br>befallen                        | 1=12% | 1=12% | 0     | 0           |
| befallen                                    | 0     | 0     | 0     | 0           |
| nicht unter-<br>sucht bzw.<br>keine Angaben | 3=38% | 5=76% | 6=75% | 6=75%       |

Tab. 26: Organbeteiligung bei 8 ALP<sup>+</sup> kutanen B-Zell-Lymphomen bei Diagnosestellung

ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten (n=9)

|                                     | Lunge | Leber | Milz  | Knochenmark |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------------|
| nicht befallen                      | 6=67% | 2=22% | 1=11% | 3=33%       |
| fraglich befallen                   | 1=11% | 0     | 1=11% | 0           |
| befallen                            | 0     | 0     | 0     | 4=45%       |
| nicht untersucht bzw. keine Angaben | 2=22% | 7=78% | 7=78% | 2=22%       |

Tab. 27: Organbeteiligung bei 9 ALP<sup>-</sup> kutanen B-Zell-Lymphomen bei Diagnosestellung

Bei keinem der ALP<sup>+</sup> Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Organbeteiligung bekannt. Eine Röntgenaufnahme der Lunge wurde bezüglich der Hilus-Lymphknotenbeteiligung als fraglich bewertet, ebenfalls als fraglich wurde eine Leberszintigraphie beurteilt. Die negativen Untersuchungsbefunde von Leber und Milz stützten sich auf szintigraphische Untersuchungen.

Als einzige Organmanifestation zeigte sich bei Diagnosestellung in der Gruppe der ALP<sup>-</sup> Patienten eine Beteiligung des Knochenmarks in 4 Fällen. Die negativen Leber- und Milzbefunde wurden szintigraphisch oder computertomographisch gestellt, dem fraglichen Milzbefund lag eine Computertomographie zugrunde.

Die klinische Untersuchung ergab nur bei einem ALP<sup>+</sup> Patienten eine palpatorisch vergrößerte Leber, während 2 ALP<sup>-</sup> Patienten bei Diagnosestellung eine tastbar vergrößerte Milz und 2 weitere Patienten palpatorisch eine Hepato-Splenomegalie aufzuweisen hatten.

ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten (n=7)

|                                        | Lunge | Leber | Milz  | Knochenmark |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------------|
| nicht befallen                         | 5=72% | 2=27% | 3=43% | 4=58%       |
| fraglich befallen                      | 1=14% | 1=14% | 0     | 2=28%       |
| befallen                               | 0     | 1=14% | 1=14% | 0           |
| nicht untersucht bzw.<br>keine Angaben | 1=14% | 3=43% | 3=43% | 1=14%       |

Tab. 28: Organbeteiligung bei 7 ALP<sup>+</sup> kutanen B-Zell-Lymphomen am Ende des Erfassungszeitraumes

ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten (n=8)

|                                        | Lunge | Leber | Milz  | Knochenmark |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------------|
| nicht befallen                         | 6=75% | 4=50% | 2=25% | 3=38%       |
| fraglich befallen                      | 2=25% | 1=12% | 2=25% | 0           |
| befallen                               | 0     | 0     | 1=12% | 5=62%       |
| nicht untersucht bzw.<br>keine Angaben | 0     | 3=38% | 3=38% | 0           |

Tab. 29: Organbeteiligung bei 8 ALP<sup>-</sup> kutanen B-Zell-Lymphomen am Ende des Erfassungszeitraumes

In der ALP<sup>+</sup> Gruppe wurde im Verlauf der Erkrankung bei einem Patienten ein spezifischer Befall von Leber und Milz sonographisch nachgewiesen, Beckenkammbiopsien brachten bei 2 Patienten ein fragliches Ergebnis. Der histologische Befund einer Leber-Biopsie wurde ebenso als fraglich eingestuft. Alle negativen Organbefunde stützten sich auf Sono- bzw. Szintigraphien (Tab. 28).

Von einem ALP<sup>-</sup> Patienten konnten bis auf die Daten für den Ersterhebungsbogen und dem Datum seines Todes keine weiteren Informationen gesammelt werden, so daß dessen Daten zwar Eingang in die Statistik der Überlebenszeiten, aber keinen Eingang in die Untersuchungen über die Organbeteiligung finden konnten.

Auffälligerweise ergaben sich am Ende des Erfassungszeitraumes im Gegensatz zur ALP<sup>+</sup> Gruppe bei über 60% der ALP<sup>-</sup> Patienten eine spezifische Beteiligung des Knochenmarks. Ein Befall der Milz wurde bei einem ALP<sup>-</sup> Patienten szintigraphisch nachgewiesen (Tab. 29). Den fraglichen sowie den negativen Organbefunden von Leber und Milz liegen szinti- oder computertomographische Untersuchungen zugrunde.

Der Erfassungszeitraum, also die Zeitspanne von der Diagnosestellung (Anlegen eines Ersterhebungsbogens) bis zum jüngsten Untersuchungsbefund, stimmt für die Gruppe der ALP<sup>-</sup> Patienten mit der durchschnittlichen Überlebenszeit von 3 Jahren und 4 Monaten überein.

Bei der ALP<sup>+</sup> Gruppe konnte nach 3 Jahren und 6 Monaten für eine Patientin keine weiteren Daten gesammelt werden (keine Antwort auf Wiedereinbestellung; Hausarzt verstorben), so daß zwar die Daten des letzten Folgeerhebungsbogens mit in die Statistik über Haut-, Lymphknoten- oder Organbefunde Eingang finden konnten, nicht jedoch in die Statistik der Überlebenszeiten. Der Erfassungszeitraum der ALP<sup>+</sup> Patienten entspricht demzufolge nicht der durchschnittlichen Überlebenszeit von 7 Jahren und 4 Monate, sondern beträgt für die ALP<sup>+</sup> Patienten durchschnittlich 6 Jahre und 10 Monate.

Vielfach wurde bei einem Patienten zur Frage der Organbeteiligung eine ganze Reihe von Untersuchungstechniken angewandt. Die daraus resultierenden mehrfachen, pathologischen Befunde wurden natürlich für das betreffende Organ nur einmal gewertet. Eine genaue Gegenüberstellung der pathologischen Organbefunde gibt Tabelle 30.

ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten (n=7)

|                      | Lunge<br>n=6 | Leber<br>n=4 | Milz<br>n=4 | Knochenmark<br>n=6 |
|----------------------|--------------|--------------|-------------|--------------------|
| fraglich<br>befallen | 1=17%        | 1=25%        | 0           | 2=33%              |
| befallen             | 0            | 1=25%        | 1=25%       | 0                  |

ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten (n=8)

|                      | Lunge<br>n=8 | Leber<br>n=5 | Milz<br>n=5 | Knochenmark<br>n=8 |
|----------------------|--------------|--------------|-------------|--------------------|
| fraglich<br>befallen | 2=25%        | 1=20%        | 2=40%       | 0                  |
| befallen             | 0            | 0            | 1=20%       | 5=63%              |

Tab. 30: Gegenüberstellung der Organbefunde am Ende des Erfassungszeitraumes in % der durchgeführten Untersuchungen

Bei der Einteilung des Organbefalls nach dem TNM-System, wo nur allgemein nach einer Organmanifestation gefragt wird, sei es, daß Leber oder Milz oder aber Leber, Milz und Knochenmark zusammen befallen sind, ergibt sich für

alle 8 ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten ein Stadium M<sub>0</sub>, also keine Organbeteiligung, während 4 ALP<sup>-</sup> Patienten bei Diagnosestellung bereits Organmanifestationen hatten, also einem Stadium M<sub>1</sub> zugeteilt werden mußten (Tab. 29).

| A)             | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| M <sub>0</sub> | 8=100%                 | 5=55%                  |
| M <sub>1</sub> | 0                      | 4=45%                  |
| B)             | ALP <sup>+</sup> (n=7) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
| M <sub>0</sub> | 6=86%                  | 3=38%                  |
| M <sub>1</sub> | 1=14%                  | 5=62%                  |

Tab. 31: Organbeteiligung nach dem TNM-System.

A) bei Diagnosestellung

B) am Ende des Erfassungszeitraumes

Zum Zeitpunkt der letzten Befunderhebung, für die ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten nach durchschnittlich 6 Jahren und 10 Monaten und für die ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten nach durchschnittlich 3 Jahren und 4 Monaten, war bei einem ALP<sup>+</sup> Patienten, jedoch bei 5 von 8 ALP<sup>-</sup> Patienten eine Organmanifestation nachzuweisen (Tab. 31). Dies entspricht einer mehr als 4-fach höheren Organbeteiligungsrate der ALP<sup>-</sup> B-Zell-Lymphome der Haut.

Zusätzlich dazu muß mitberücksichtigt werden, daß ja die Zeitspanne vom Auftreten der Erstsymptome bis zur Diagnosestellung für die ALP<sup>+</sup> Gruppe durchschnittlich 2 Jahre und 2 Monate, für die ALP<sup>-</sup> Gruppe jedoch nur 6 Monate betrug (Tab. 7).

### 3.8 STADIENTEILEILUNG NACH DEM TNM-SYSTEM

Nach der Stadienteileilung kutaner B-Zell-Lymphome nach BURG (3) befanden sich von den 8 ALP<sup>+</sup> Patienten bei Diagnosestellung je 2, also je 25% in den Stadien I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, II<sub>B</sub> und III.

4 von 9 ALP<sup>-</sup> Patienten, also 45%; waren bei Diagnosestellung bereits im Stadium IV (Tab. 32).

Zum Zeitpunkt der letzten Befunderhebung zeichnete sich bei den ALP<sup>+</sup> Patienten abermals keine Häufungstendenz in einem bestimmten Stadium ab. Ein Patient mit Stadium I<sub>B</sub> und eine Patientin mit Stadium 0, also mit Vollremission, waren bei Abschluß der Studie am Leben (Tab. 32).

Bei den ALP<sup>-</sup> Patienten zeigte sich erneut eine starke Häufung von 62% der Patienten im Stadium IV. Allerdings war ein Patient mit Stadium IV 7 Jahre und 8 Monate nach Diagnosestellung am Ende unserer Untersuchungen noch am Leben. Auch eine Patientin im Stadium I<sub>A</sub> lebte bei Studienende (Tab. 32).

#### A) bei Diagnosestellung

|                        | 0 | I <sub>A</sub> | I <sub>B</sub> | I <sub>C</sub> | I <sub>D</sub> | II <sub>A</sub> | II <sub>B</sub> | III | IV |
|------------------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----|----|
| ALP <sup>+</sup> (n=8) | 2 | 2              | 2              | 0              | 0              | 0               | 2               | 2   | 0  |
| ALP <sup>-</sup> (n=9) | 0 | 0              | 1              | 0              | 0              | 1               | 2               | 1   | 4  |

#### B) bei Berichtsende

|                        | 0 | I <sub>A</sub> | I <sub>B</sub> | I <sub>C</sub> | I <sub>D</sub> | II <sub>A</sub> | II <sub>B</sub> | III | IV |
|------------------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----|----|
| ALP <sup>+</sup> (n=7) | 1 | 0              | 1              | 1              | 0              | 0               | 1               | 2   | 1  |
| ALP <sup>-</sup> (n=8) | 0 | 1              | 0              | 0              | 0              | 0               | 0               | 2   | 5  |

Tab. 32: Patientenzahl nach der Stadieneileilung kutaner B-Zell-Lymphome nach dem TNM-System (3)

### 3.9 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER HAUTMANIFESTATION

Die längsten Überlebenszeiten hatten in der ALP<sup>+</sup> Gruppe diejenigen Patienten, die bei Diagnosestellung ein Hautstadium T<sub>2</sub>, also multiple Tumoren in einem Lymphabflußgebiet, aufwiesen. Diese beiden Patienten waren bei Abschluß der Studie noch am Leben, wobei eine Vollremission (T<sub>0</sub>) und eine Teilremission (T<sub>2</sub>) zu verzeichnen war (Abb. 3). In der Gruppe der ALP<sup>-</sup> Patienten hatte die längste Überlebenszeit ebenfalls eine Patientin mit Hautstadium T<sub>2</sub> bei Diagnosestellung, auch sie war bei Studienende am Leben (Tab. 33, Abb. 4).

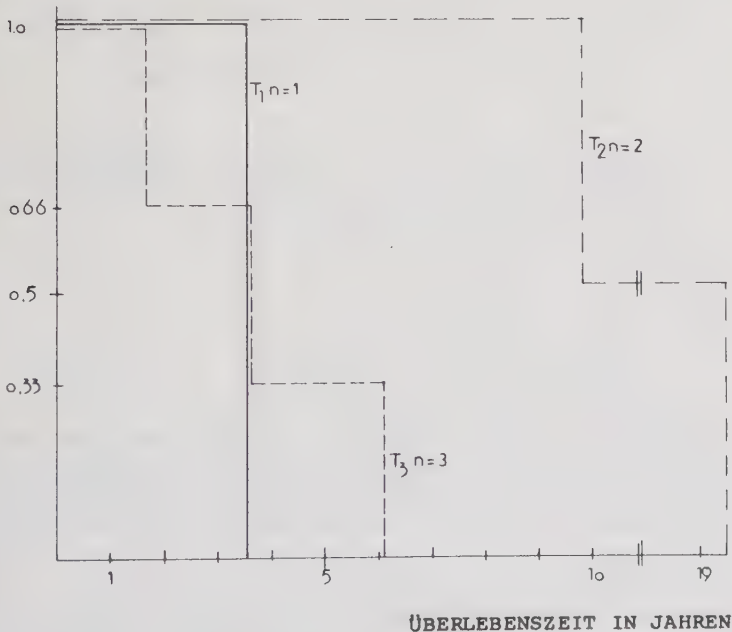


Abb. 3: Überlebensrate der ALP<sup>+</sup> Patienten in Abhängigkeit vom Hautstadium (T<sub>1</sub> - T<sub>3</sub>) nach der TNM-Klassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (3)

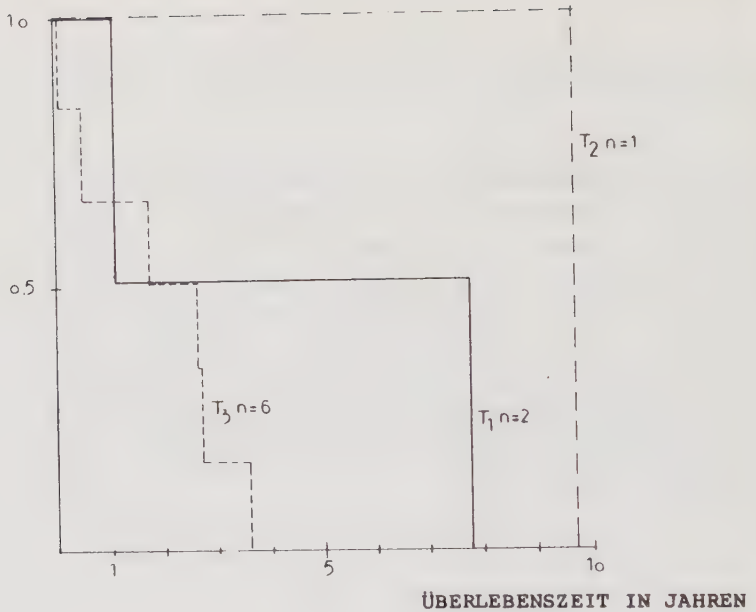


Abb. 4: Überlebensrate der ALP<sup>+</sup> Patienten in Abhängigkeit vom Hautstadium (T<sub>1</sub> - T<sub>3</sub>) nach der TNM-Klassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (3)

| Stadium        | ALP <sup>+</sup> (n=6) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| T <sub>1</sub> | 3J 7Mo (n=1)           | 4J 10Mo (n=2)          |
| T <sub>2</sub> | 14J 8Mo (n=2)          | 9J 8Mo (n=1)           |
| T <sub>3</sub> | 3J 9Mo (n=3)           | 1J 11Mo (n=6)          |
| T <sub>4</sub> | 0                      | 0                      |

Tab. 33: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Hautmanifestation (T-Stadien). (J = Jahre, Mo = Monate).

### 3.10 ÜBERLEBENSZEIT IN ANGHÄNGIGKEIT VON DER LYMPHKNOTEN-BETEILIGUNG

Ein Vergleich der Überlebenszeiten nach der Lymphknotenbeteiligung bei Diagnosestellung zeigte deutlich, daß sowohl bei den ALP<sup>+</sup> als auch bei den ALP<sup>-</sup> Patienten diejenigen am längsten überlebten, bei denen kein Lymphknotenbefall nachgewiesen werden konnte (Stadium N<sub>0</sub>).

Die 3 ALP<sup>+</sup> Patienten mit Stadium N<sub>0</sub> lebten durchschnittlich 10 Jahre und 11 Monate, 2 davon waren bei Abschluß der Studie noch am Leben. Die ALP<sup>-</sup> Patientin ohne Lymphknotenbefall (N<sub>0</sub>) lebte nach Diagnosestellung 9 Jahre und 8 Monate. Auch sie war bei Abschluß der Untersuchungen noch am Leben (Tab. 34).

| Stadium        | ALP <sup>+</sup> (n=6) | ALP <sup>-</sup> (n=9) |
|----------------|------------------------|------------------------|
| N <sub>0</sub> | 10J 11Mo (n=3)         | 9J 8Mo (n=1)           |
| N <sub>1</sub> | 1J 7Mo (n=1)           | 1J 11Mo (n=1)          |
| N <sub>2</sub> | 3J 8Mo (n=1)           | 2J 4Mo (n=3)           |
| N <sub>3</sub> | 6J 1Mo (n=1)           | 3J (n=4)               |

Tab. 34: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall bei Diagnosestellung (N-Stadien) (J = Jahre, M = Monate)

Bei keinem der ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten konnte bei Diagnosestellung ein Organbefall festgestellt werden.

Deshalb war eine vergleichende Untersuchung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von lymphomspezifischen Organmanifestationen nicht durchzuführen.

### 3.11 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON LEUKOZYTENZAHLEN

Bei Diagnosestellung hatte einer von 8 ALP<sup>+</sup> Patienten mehr als 10.000 Leukozyten/ $\mu$ l im peripheren Blut. Bei einem ALP<sup>-</sup> Patienten waren keine Daten über das Blutbild zu eruieren.

2 von 8 ALP<sup>-</sup> Patienten wiesen bei Diagnosestellung ein leukämisches Blutbild auf (mehr als 10.000 Leukozyten/ $\mu$ l). Der Mittelwert der Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt der Diagnose lag für die ALP<sup>+</sup> Gruppe bei 8.400/ $\mu$ l, für die ALP<sup>-</sup> Gruppe bei 12.800/ $\mu$ l, also um rund 50% höher. Einen gewaltigen Beitrag zu diesem Unterschied leistete allerdings ein ALP<sup>-</sup> Patient mit 41.000 Leukozyten/ $\mu$ l bei diagnostizierter CLL (Tab. 35).

|               | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|---------------|------------------------|------------------------|
| tiefster Wert | 3,1                    | 5,6                    |
| Mittelwert    | 8,4                    | 12,8                   |
| höchster Wert | 15,8                   | 41,0                   |

Tab. 35: Leukozytenzahlen/ $\mu$ l x 1000 der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten bei Diagnosestellung

Die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Leukozyten wurde in 4 Gruppen miteinander verglichen: für Leukozyten von weniger als 6.000/ $\mu$ l, von 6.000 - 8.000 von 8.000 - 10.000 und von mehr als 10.000 Leukozyten/ $\mu$ l (Abb. 5).

Das Säulendiagramm zeigt deutlich, daß in allen Gruppen die durchschnittliche Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> Patienten höher war als die der ALP<sup>-</sup>. Der Gruppe bis 8.000 Leukozyten/ $\mu$ l konnten keine ALP<sup>+</sup> Patienten zugeordnet werden (Abb. 5).

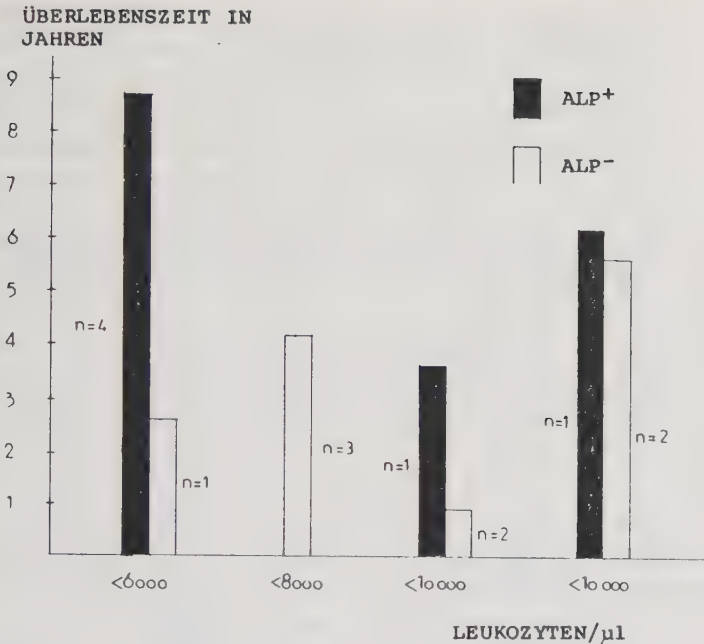


Abb. 5: Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Leukozytenzahlen bei Diagnosestellung

Vergleicht man ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten in nur 2 Gruppen, nämlich zum einen solche mit weniger als 8.000 Leukozyten/ $\mu$ l und solche mit mehr als 8.000/ $\mu$ l, so ergibt sich als erstes, daß sowohl für die ALP<sup>+</sup> als auch für die ALP<sup>-</sup> Patienten die längeren Überlebenszeiten in die Gruppe mit den geringeren Leukozytenzahlen/ $\mu$ l fallen. Zum Zweiten aber wird deutlich, daß die ALP<sup>+</sup> Patienten mit weniger als 8.000 Leukozyten/ $\mu$ l eine mehr als doppelt so lange Überlebenszeit haben als die ALP<sup>-</sup> Vergleichsgruppe mit durchschnittlich 3 Jahren und 9 Monaten (Tab. 36). Weniger gravierend stellt sich der Unterschied in der Gruppe mit mehr als 8.000 Leukozyten dar: hier überlebten die ALP<sup>+</sup> Patienten mit durchschnittlich 4 Jahren und 10 Monaten etwa 1 1/2 mal so lange wie die ALP<sup>-</sup> Patienten mit 3 Jahren und 3 Monaten (Tab. 36).

| Leukozyten-<br>zahlen/ $\mu$ l | ALP <sup>+</sup> (n=6) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|
| ≤ 8.000                        | 8J 8Mo (n=4)           | 3J 9Mo (n=4)           |
| > 8.000                        | 4J 10Mo (n=2)          | 3J 3Mo (n=4)           |

Tab. 36: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Leukozyten-  
zahlen bei Diagnosestellung (J = Jahre, M = Monate)

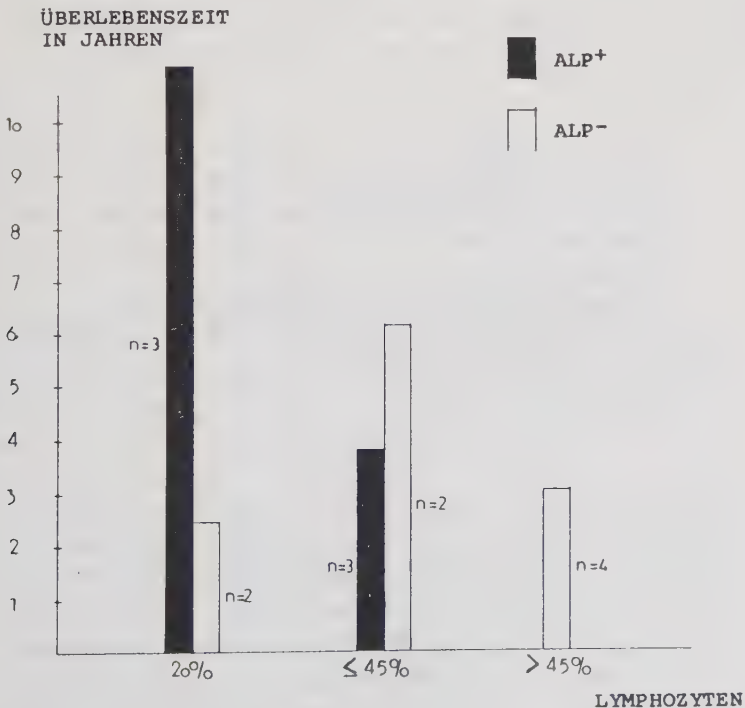
### 3.12 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN LYMPHOZYTEN- ZAHLEN

Bei Diagnosestellung war bei keinem der 8 ALP<sup>+</sup> Patienten eine Lymphozytose (mehr als 45% Lymphozyten im peripheren Blutbild) nachzuweisen, jedoch wiesen 4 von 8 ALP<sup>-</sup> Patienten eine relative Lymphozytose auf. 1 Patient davon (Diagnose: CLL) hatte 98% Lymphozyten im peripheren Blut (Tab 37). Sicherlich verursacht dieser Extremwert die im Mittel mit 48% fast doppelt so hohen Lymphozytenzahlen der ALP<sup>-</sup> Patienten im Vergleich zu den bei 28% liegenden durchschnittlichen Lymphozytenzahlen der ALP<sup>+</sup> Gruppe mit (Tab. 37).

|               | ALP <sup>+</sup> (n=8) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|---------------|------------------------|------------------------|
| tiefster Wert | 17%                    | 14%                    |
| Mittelwert    | 28%                    | 48%                    |
| höchster Wert | 42%                    | 98%                    |

Tab. 37: Lymphozytenzahlen von 8 ALP<sup>+</sup> und 8 ALP<sup>-</sup> Patienten  
in % des weißen Blutbildes bei Erstdiagnose

Es läßt sich feststellen, daß in der ALP<sup>+</sup> Gruppe die Patienten mit weniger als 20% Lymphozyten im weißen Blutbild mit durchschnittlich 10 Jahren und 11 Monaten die längste Überlebenszeit hatten, bei den ALP<sup>-</sup> Patienten hingegen diejenigen, deren Lymphozytenanteil zwischen 20 und 45% lag, mit durchschnittlich 6 Jahren und 2 Monaten (Abb. 6). Desweiteren läßt auch ein Vergleich der Lymphozytenzahlen die deutlich höhere Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> Patienten erkennen (Tab. 38), die sich ja ähnlich einem roten Faden durch alle vergleichenden Untersuchungen zieht. Da bei Diagnosestellung kein ALP<sup>+</sup> Patient eine relative Lymphozytose aufwies, konnten die Überlebenszeiten nur bei Patienten mit im Normbereich liegenden Lymphozytenzahlen verglichen werden (Tab. 38).



Tab. 6: Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Lymphozytenzahlen bei Diagnosestellung

|       | ALP <sup>+</sup> (n=6) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|-------|------------------------|------------------------|
| ≤ 45% | 7J 4Mo (n=6)           | 4J 3Mo (n=4)           |
| > 45% | 0                      | 3J (n=4)               |

Tab. 38: Überlebenszeiten der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten in Abhängigkeit vom Anteil der Lymphozyten in % des weißen Blutbildes

### 3.13. ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BEHANDLUNGSART

Auf den von uns verwendeten Computervordrucken zur Erfassung von Lymphompatienten (Anhang) sind zur Dokumentation der Therapie insgesamt 4 Felder vorgesehen:

1. Keine Therapie
2. Nicht aggressive Therapie,  
wie lokale Behandlung mit Hautschutzcremes  
oder Kortikoiden
3. Gemäßigt aggressive Therapie,  
wie strahlentherapeutische oder operative  
Entfernung des Tumors, Extended-field-, Mantelfeld  
oder Ganzkörperbestrahlungen
4. Aggressive Therapie,  
Zytostatika

Die am meisten angewandte Form der Primärtherapie bestand sowohl bei den ALP<sup>+</sup> als auch bei den ALP<sup>-</sup> Patienten in lokalen, gemäßigt aggressiven Maßnahmen wie Exzision der Herde und Unterspritzung mit Volon-A-Kristallsuspension. Zytostase mit adjuvanter Radiatio und evtl. Kortikoiden intern wurde nur bei 3 Patienten der ALP<sup>-</sup> Gruppe durchgeführt (Tab. 39). Von einem ALP<sup>+</sup> und einem ALP<sup>-</sup> Patienten waren Daten über die Primärtherapie nicht zu erhalten.

|                                                                   | ALP <sup>+</sup> (n=7) | ALP <sup>-</sup> (n=8) |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Exzision und/oder<br>Bestrahlung der<br>Herde                     | 7=100%                 | 5=62%                  |
| Extended-field<br>(EF-) oder Man-<br>telfeld-Radiatio             | 0                      | 0                      |
| Zytostatika                                                       | 0                      | 0                      |
| Zytostase mit<br>adjuvanter Radi-<br>atio und/oder<br>Kortikoiden | 0                      | 3=38%                  |

Tab. 39: Aufschlüsselung der verschiedenen Formen der Primärtherapie bei ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphomen der Haut

Von den 3 ALP<sup>-</sup> Patienten, deren Primärtherapie in Zytostase mit adjuvanter Bestrahlung und/oder Kortikosteroiden bestand, wurde einer nach dem Knospe-Schema\*, einer mit Chlorambucil, Dekortin und Herdbestrahlung, ein dritter mit Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlungen behandelt.

Um einen Überblick über den Erfolg der einzelnen Formen der Primärtherapie bei der Vielfalt der Non-Hodgkin-Lymphome und Ausbreitungsstadien - trotz geringer Patientenzahlen - zu gewinnen, wurden die Patienten entsprechend einem Vorschlag von HUHN (29) in 2 Untergruppen unterteilt:

\*Knospe-Schema (38): Chlorambucil, 0,4 mg/kg, verteilt auf die Tage 1-3  
 Prednison 75 mg, Tag 1  
 Prednison 50 mg, Tag 2  
 Prednison 25 mg, Tag 3, ab 15. Tag  
 Wiederholung des Schemas

- I. Begrenzte Ausbreitungsstadien:  
Stadium I und II der niedrig- und hoch-malignen  
Non-Hodgkin-Lymphome (LGML und HGML) plus  
Stadium III von CB/CC
- II. Fortgeschrittene Stadien und günstige Histologie:  
Stadium III und IV der Non-Hodgkin-Lymphome niedriger  
Malignität (LGML)

In diesen Gruppen wurde jeweils nach Art der Primärtherapie unterschieden, ob zunächst eine Herdbestrahlung eventuell in Kombination mit lokaler Kortikoid-Applikation oder Exzision der Herde durchgeführt wurde, oder sofort nach Diagnosestellung mit einer zytostatischen Therapie begonnen wurde, und die durchschnittlichen Überlebenszeiten der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten einander gegenübergestellt (Tab. 40, 41).

| Primärtherapie                                                     | ALP <sup>+</sup> (n=5) | ALP <sup>-</sup> (n=3) |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Radiatio, ev.<br>mit Exzision der<br>Herde und/oder<br>Kortikoiden | 7J 7Mo (n=5)           | 4J 9Mo (n=3)           |
| Zytostatika                                                        | 0                      | 0                      |

Tab. 40: Überlebenszeiten der Patienten der Gruppe I nach  
HUHN (29) in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Alle Patienten der Gruppe I wurden nach Diagnosestellung zunächst lokal aggressiv behandelt. Damit konnte bei 2 ALP<sup>+</sup> Patienten eine Teilremission, bei einem ALP<sup>+</sup> Patient sogar eine Vollremission erzielt werden. Davon waren 2 Patienten am Schluß der Studie am Leben.

Bei einer ALP<sup>-</sup> Patientin war eine Teilremission zu verzeichnen, auch sie war am Ende der Studie am Leben.

Die Überlebenszeiten der ALP<sup>+</sup> Patienten liegen auch hier mit 7 Jahren und 7 Monaten deutlich über der durchschnittlichen Überlebenszeit der ALP<sup>-</sup> Patienten mit 4 Jahren und 9 Monaten.

| Primärtherapie                                               | ALP <sup>+</sup> (n=1) | ALP <sup>-</sup> (n=5) |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Bestrahlung, Kombination mit Exzisionen und/oder Kortikoiden | 6J 1Mo (n=1)           | 1J 7Mo (n=2)           |
| Zytostatika                                                  | 0                      | 3J 9Mo (n=3)           |

Tab. 41: Überlebenszeiten der Patienten der Gruppe II nach HUHN (29) in Abhängigkeit von der Primärtherapie

Bei den Patienten der Gruppe II konnten wiederum nur diejenigen miteinander verglichen werden, die zunächst nur lokal aggressiv behandelt worden waren.

Der einzige ALP<sup>+</sup> Patient in dieser Gruppe wurde neben einer Herdbestrahlung mit Kortikoiden lokal und 2 Jahre nach Diagnosestellung mit Leukeran und Ultralan behandelt und verstarb nach 6 Jahren und 1 Monat Tumor-abhängig.

Bei den beiden ALP<sup>-</sup> Patienten, deren Primärtherapie die Bestrahlung der Herde darstellte, konnten Teilremissionen erzielt werden, allerdings betrug die durchschnittliche Überlebenszeit nur 1 Jahr und 7 Monate, war also etwa 4 mal kürzer als die der ALP<sup>+</sup> Patienten.

Von den 3 sofort nach Diagnosestellung mit Zytostatika behandelten ALP<sup>-</sup> Patienten lebte ein ausschließlich mit dem Knospe-Schema therapierter Patient bei guter Teilremission nach 7 Jahren und 8 Monaten am Ende der Studie. Die beiden anderen Patienten waren zur Zytostase adjuvant bestrahlt worden, wobei Teilremissionen erreicht wurden. Die Überlebenszeit betrug durchschnittlich 3 Jahre und 9 Monate.

#### 4. DISKUSSION

Die Alkalische Phosphatase (ALP) ist eine unspezifische Orthophosphor-Monoester-Phosphohydrolase mit pH-Optimum im alkalischen Bereich.

Sie kommt in breiter, aber sehr ungleicher Verteilung in den Geweben der Säugetiere vor.

Obwohl man sich über die Rolle dieses Enzyms in der Physiologie der Zelle und des Gesamtorganismus noch nicht im Klaren ist, gibt seine Lokalisation an Oberflächen mit sekretorischer und resorptiver Funktion einen Hinweis auf eine mögliche Rolle beim transmembranären Transport von Ionen oder Metaboliten (33).

##### 4.1 VORKOMMEN DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE

Die Alkalische Phosphatase (ALP) kommt in gesunder sowie erkrankter Haut im allgemeinen in Zonen hoher metabolischer Aktivität vor.

Das Enzym wurde in Gefäßwänden nachgewiesen (37, 48, 59, 69), wobei das Endothel der Kapillaren und Arteriolen die stärkste Aktivität zeigte. In Schweißdrüsen, aktiven Haarpapillen (39) und in proliferierenden Fibroblasten auf einer frühen Stufe der Bindegewebsentwicklung (3, 5, 14, 48) findet sich ebenfalls eine hohe ALP-Aktivität.

DUMONT (18) führt aus, daß das DNS-Material, das von pyknotischen Lymphozytenkernen freigesetzt wird, die Proliferation der Fibroblasten stimuliert, die normalerweise in der gesunden Haut ALP<sup>-</sup> sind, aber ALP<sup>+</sup> werden, sobald sie beispielsweise durch entzündliche oder neoplastische lymphoide Infiltrate stimuliert werden. Auch die Bedingungen

der Wundheilung und der Bindegewebsreparatur gelten als derartiger Stimulus (64).

Über den Nachweis der ALP in lymphatischem Gewebe der Haut bei CLL und bei Lymphadenosis cutis benigna wurde 1955 von KOPF (39) berichtet.

1975 wurde das Enzym von BRAUN-FALCO und BURG (13) in Lymphfollikel-Strukturen bei Lymphadenosis cutis benigna nachgewiesen. NANBA (55) fand bei der histo-chemischen Aufarbeitung von Lymphknoten, Thymus, Milz und Tonsillen in allen Organen ALP-Aktivität der Endothelzellen der Kapillaren und Arteriolen, nicht aber der venösen Abschnitte des Gefäßsystems. In der Milz fanden sich überdies ALP<sup>+</sup> Stroma-Retikulumzellen der periarteriellen lymphatischen Scheiden und ALP<sup>+</sup> Lymphozyten innerhalb der Follikel. Solche ALP<sup>+</sup> Lymphozyten konnten in den T-Zell-abhängigen lymphatischen Scheiden der Pulpaarterien nicht nachgewiesen werden.

Im Lymphknoten weisen Lymphozyten der Primärfollikel und der Mantelzone der Sekundärfollikel membrangebundene ALP-Aktivität auf (55). Immunhistologische Studien an normalem lymphatischem Gewebe haben gezeigt, daß die Zellen der Mantelzone B-Zellen sind (70). Auch ein Teil der Stroma-Retikulumzellen, die sich im Parakortex finden und die Keimzentren oft in konzentrischen Lagen umgeben, erwiesen sich als ALP<sup>+</sup> (55). Nicht oder kaum positiv stellen sich die Zellen der Keimzentren selbst dar (55, 61).

Der Ursprung der Mantelzellenlymphozyten ist noch nicht mit Sicherheit geklärt.

FLIEDNER (22) vertritt die Auffassung, daß zwischen den schnell proliferierenden Zellen im Keimzentrum und den Zellen

in der umgebenden Mantelzone keine histogenetische Verwandtschaft bestünde. Danach könnten die Zellen der Mantelzone eine Art "Lagervorrat" an Lymphozyten darstellen.

Übereinstimmend dazu findet HOWARD (28), daß die Lymphozyten der Mantelzonen rezirkulierende B-Zellen darstellen, die ihren Wohnsitz im Primärfollikel und im Follikel-Mantel haben.

Wegen der Schwierigkeit, in konventionellen enzym-histochemischen Präparaten zu entscheiden, ob sich die Membranen der Lymphozyten oder aber die Fortsätze der Retikulumzellen ALP<sup>+</sup> anfärben, wurde von POPPEMA (61) die Verteilung der ALP elektronenmikroskopisch untersucht.

Es zeigte sich, daß nur ein kleiner Teil der anfärbbaren kleinen und mittelgroßen Lymphozyten in der Mantelzone vorkommt. POPPEMA hält auch wegen der großen Anzahl ALP<sup>+</sup> Zellen im Primärfollikel, deren Abwesenheit in Keimzentren und der ganz geringen Anzahl im peripheren Blut (s.u.) diese für "junge" B-Lymphozyten, die sich möglicherweise in einer Ruhephase der Reifung, vor der Keimzentrumsreaktion befinden.

Die zytochemisch nachweisbare ALP ist ungewöhnlich für die Lymphozyten des zirkulierenden Blutes. Hier findet sich eine ALP-Positivität der normalen Lymphozyten in höchstens 1% (35, 61).

Auch die Anfärbbbarkeit in Prolymphozyten bei einem Patienten mit Prolymphozyten-Leukämie wird berichtet (44). Bei einem Patienten mit zentrozytischen Lymphom (CC) und Beteiligung des peripheren Blutes konnte FLEMANS in 25% der neoplastischen Zellen zytochemisch ALP gut nachweisen, wobei das Enzym jedoch nicht membrangebunden vorlag, sondern punktuell im Zytoplasma verstreut zu sehen war (21).

#### 4.2. ISOENZYME DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE

Isoenzyme sind Enzyme mit annähernd gleicher katalytischer Aktivität, die sich jedoch in ihrer Aminosäuresequenz als Primärstruktur und damit in den physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden. Bestimmte Organe enthalten in der Regel einen bestimmten Typ des jeweiligen Isoenzym. Ihre nahe Verwandtschaft befähigt sie zum Umsatz der gleichen Substrate, allerdings mit unterschiedlicher Affinität. Ihre unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Hemmstoffen kann zur Messung der Einzelaktivitäten in einem Gemisch von Isoenzymen der gleichen Art ausgenutzt werden (49).

##### 4.2.1 ISOENZYME DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE IN VERSCHIEDENEN TUMORZELLEN

Es ist möglich, die ALP verschiedener Organe wie Leber, Knochen, Darm und Plazenta anhand ihrer spezifischen Isoenzyme zu unterscheiden.

Spezielles Augenmerk wurde in jüngerer Zeit auf die ALP der Plazenta gelegt, als man herausfand, daß menschliches Tumorgewebe teilweise in der Lage ist, Plazenta-ALP zu synthetisieren.

Das REGAN-Isoenzym der Plazenta-ALP, das zuerst bei Mr. REGAN, einem Patienten mit Bronchial-Ca, gefunden wurde, wird deshalb auch "karzino-plazentales" Isoenzym genannt. Ein anderes Isoenzym wurde bei einem Patienten mit Pleurakarzinomatose gefunden und nach diesem NAGAO-Isoenzym benannt. Dieses Enzym konnte auch in einem Adenokarzinom des Pankreasschwanzes und in einem metastatischen Gallengangskarzinom nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit Lungenkarzinom, Kraniopharyngeom, Meningeom und Pankreas-Ca konnte ein weiteres Isoenzym mit wieder anderen biochemischen, elektrophoretischen und immunologischen Eigenschaften extrahiert werden, das NON-REGAN-Isoenzym. Ein wiederum anderes Isoenzym, das aus dem Serum eines Patienten mit hepatozellulärem Karzinom isoliert wurde, weist Eigenschaften auf, die zum Teil mit denen der Plazenta-ALP, teils mit denen der Leber-ALP identisch sind. Es scheint sich hierbei um eine Hybrid-ALP zwischen Plazenta- und Leber-ALP zu handeln, die anscheinend aus Untereinheiten der beiden Organisoenzyme aufgebaut ist. Diese Spielart wird als REGAN-VARIANTE bezeichnet.

#### 4.2.2 ISOENZYME DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE IN LYMPHOZYTEN

Biochemische Charakterisierung der ALP auf der Basis der Substratspezifität in den Studien von NEUMANN und FLEMANS (21, 57, 58) ergaben in neoplastischen, kleinen Keimzentrumzellen (Zentrozyten), in lymphoblastischen Zell-Linien, in Organen leukämischer Mäuse und bei chronisch lymphatischer Leukämie eine ALP, die sich von den bekannten ALPn durch ihren andersartigen enzymatischen Mechanismus unterscheidet. Diese "N"-ALP ist vermutlich an ein bestimmtes Stadium der Zelltransformation gebunden, da sie in normalen Lymphozyten und in Mitogen-induzierten Blasten nicht nachgewiesen werden kann (57). Die N-ALP ist auch im Serum von Patienten mit B-Zell Lymphomen erhöht (21, 57) und stammt wahrscheinlich aus den neoplastischen Zellen. Da aber das Enzym im Serum im Vergleich zu den Zellen überproportional hoch ist, besteht die Möglichkeit, daß

- a) die N-ALP eine längere Bestandsdauer im Serum hat,
- b) die neoplastischen Lymphozyten bei der Zirkulation eine höhere Lyse-Rate haben,

- c) viele neoplastische Lymphozyten an ihren Stammsitzen im Lymphknoten zugrundegehen und Enzyme freisetzen, und
- d) eine Kombination der genannten Möglichkeiten.

Allerdings geht aus den genannten Untersuchungen (18, 50) nicht die ultrastrukturelle Lokalisation dieses Isoenzym hervor.

NANBA (55) findet in B-Zell Lymphomen ein ALP-Isoenzym, das im Vergleich zur N-ALP eher gegenteilige Eigenschaften aufweist. Dieses Isoenzym ist streng membrangebunden, und möglicherweise besteht eine gewisse Verwandtschaft zu dem NON-REGAN-Isoenzym, das nach einer Untersuchung an HeLa-Zellen ebenfalls membrangebunden ist, obwohl beide in einigen Parametern auseinanderweichen. Auf jeden Fall scheint es sich hier wiederum um ein neues Isoenzym der ALP zu handeln, das aber biochemisch noch genauer untersucht werden muß.

CULVENOR (15) findet bei der Untersuchung von Mäuse-Tumorzell-Linien membranständige ALP, die sich, zumindest bezüglich ihrer Hemmbarkeit, ähnlich wie das von NANBA gefundene Isoenzym verhält. Die Studien von DAMLE (16) bringen das von NANBA beschriebene Isoenzyme wieder enger in Zusammenhang mit der Plazenta-ALP und dem REGAN-Isoenzym.

Aus diesen jüngsten Erkenntnissen ergeben sich eine Reihe von Fragen, deren Klärung wichtige Aufschlüsse über die biochemische Funktion der ALP bringen könnte. Es müßte geklärt werden, ob die Zusammensetzung der Isoenzyme der ALP aus verschiedenen Untereinheiten das Charakteristikum der Organspezifität darstellt, oder ob alle ALP-Isoenzyme die gleiche Aminosäuresequenz enthalten und sich nur durch ihre Kohlehydratketten unterscheiden. Dann wäre die Organspezifität nur eine Folge der veränderten Sekundär- und Tertiärstruktur, also der sterischen Anordnung.

Es bleibt weiterhin ungeklärt, ob die ALP, die membranständig auf normalen Lymphozyten nachgewiesen wird, dasselbe Isoenzym darstellt wie die ALP der neoplastischen Lymphozyten.

Ebenso ungewiß bleibt, ob dieses Enzym ein bestimmtes Stadium der Differenzierung und Transformation der B-Lymphozyten markiert, oder ob es ein enzymatisches Charakteristikum einer Subgruppe von B-Lymphozyten mit bislang unbekannter Aufgabe und Herkunft darstellt.

Es wäre auch denkbar, daß die Anwesenheit der ALP auf Tumorzell-Membranen durch eine mehr oder weniger spezifische Bindung aus dem Serum zustandekommen könnte, obwohl die von NANBA (55) nachgewiesenen Eigenschaften dieses Isoenzym diese Vermutung eher unwahrscheinlich machten. Auch die von einigen Autoren (61, 62) angegebene perinukleäre Lokalisation spricht wohl mehr für eine eigenständige Produktion der ALP durch die Lymphozyten.

#### 4.3. SUBZELLULÄRE LOKALISATION DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE

Die Lokalisation der ALP in der Zelle wird durch Fraktionierung der subzellulären Komponenten mittels Ultrazentrifugation und anschließender Zytochemie unter dem Elektronenmikroskop untersucht.

#### 4.3.1 SUBZELLULÄRE LOKALISATION IN VERSCHIEDENEN ORGANEN

Man kann die ALP auf den Zellmembranen der Mikrovilli des absorbierenden Epithels der intestinalen Mukosa nachweisen. Dabei findet sich der größte Teil des Reaktionsproduktes auf der äußeren Schicht der Doppelmembran, ein kleiner Teil auch auf der Innenseite.

Ebenso wie im Darmepithel ist die ALP in der Niere in den Mikrovilli der proximalen Tubuluszellen lokalisiert, und zwar in der gesamten Zellmembran. In der Plazenta findet sich die ALP nicht nur entlang der Zellmembran, die die Mikrovilli begrenzt, und in den Vesikeln des Synzytiotrophoblasten, sondern auch entlang der basalen Oberfläche des Synzytiotrophoblasten (19).

#### 4.3.2 ULTRASTRUKTURELLE LOKALISATION IN TUMORZELLEN

Nach FISHMAN (19) ist auch in HeLa-Zellen der Hauptsitz der ALP die Zellmembran. In seiner Untersuchung über die Lokalisation der ALP in Tumorzellen anhand von Ovarial-Karzinom-Zellen wird ausgeführt, daß in den Fällen, in denen das REGAN-Isoenzym anwesend war, sich Enzymaktivität in den Interchrista-Räumen der Mitochondrien und gelegentlich in anderen Zellorganellen fand.

In den Fällen in denen das NON-REGAN-Isoenzym nachzuweisen war, blieb die ALP-Aktivität eindeutig auf die Zellmembran beschränkt.

#### 4.3.3 ULTRASTRUKTURELLE LOKALISATION IN LYMPHOZYTEN

Neuere histochemische Methoden machen es möglich, die ALP als feingranuläre, blau-violette Präzipitate zu identifizieren (49). Die Diffusion der Reaktionsprodukte kann so minimal gehalten werden, daß eine präzise Lokalisation der Enzymaktivität möglich wird.

Danach ist die ALP auf der äußeren Schicht der Plasmamembran lokalisiert (23, 55, 61, 62).

NAKATSUI (54) beschreibt die ALP in zahlreichen kleinen, vesikelähnlichen Flecken in der Nähe der Zellmembran; auch die Membran ließe eine leichte Anfärbbarkeit erkennen, die glatte Membran-Oberfläche zeige jedoch keine Färbung.

Auch FLEMANS (21) findet bei einem Patienten mit Zentrozytom (CC) in 1/4 der zirkulierenden neoplastischen Lymphozyten die ALP punktuell im Zytoplasma verstreut.

Es wäre also denkbar, daß die ALP am Aufbau der Vesikelmembran beteiligt ist oder als Vesikelinhalt transportiert wird.

Die unterschiedliche Lokalisation der ALP nach verschiedenen Autoren könnte nach der Untersuchung von FISHMAN (19) darauf zurückzuführen sein, daß nur bestimmte Isoenzyme der ALP membrangebunden vorliegen, andere sich wiederum im Vesikeln, Golgi-Apparat oder in der Kernmembran darstellen.

#### 4.4 FUNKTION DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE

Die physiologische Funktion der ALP ist unbekannt.

In älteren Arbeiten (48) wird die Beziehung der ALP zu den faserbildenden Zellen diskutiert, ohne zu einer schlüssigen Aussage darüber zu gelangen, ob die ALP zur Faserbildung selbst erforderlich ist oder ob sie aus anderen Gründen an Orten der Fibrillogenese auftritt. Auch in neueren Arbeiten wird die starke Anfärbbarkeit der Fibroblasten-ALP beschrieben, speziell in der Umgebung von B-Zell-Proliferationen (3, 5).

ALP wird auch auf Zellmembranen anderer Gewebe gefunden, die funktional Resorptionsflächen darstellen, wie die Mikrovilli des Bürstensaumes der Duodenalschleimhaut, der Bürstensaum der Nierentubuluszellen, die Mikrovilli des Chorionepithels und die Vesikel in den Endothelzellen der interstinalen Kapillaren. So gesehen scheint die ALP eine Rolle bei der Aufnahme von Stoffen in das Zytoplasma zu spielen (33, 54). Auch GÖSSNER (27) sieht eine Bedeutung beim aktiven Transport durch Grenzflächen.

FISHMAN (19) entwickelte ein Konzept, in dem die ALP zusammen mit anderen Phospho-Hydrolasen und Transferasen die Dimension der Zellmembran regulieren könnte. Nach dem Modell des Zellwand-Wachstums bei Streptokokkus faekalis ist Wachstum im Wesentlichen das Ergebnis eines Zusammenspiels zwischen Zellwand-Synthetase und -Hydrolase. Ein Ungleichgewicht zwischen beiden Enzymsystemen würde also zu Wachstum oder Schwund der Zellwandausdehnung führen.

In Analogie dazu wird bei der Zellmembran der Säugerzelle ein ähnlich funktionierendes System von Synthetasen und Hydrolasen vermutet. Dies würde dann auch die molekulare Basis für eine Beteiligung von Membranenzymen wie der ALP bei grundlegenden physiologischen Funktionen der Membran erklären. Beispielsweise könnte die Wirkung der Hydrolasen auf Membran-Phosphatester die Membran öffnen und Orte schaffen, wo durch spezifische Synthetasen eine Verlängerung polymerer Ketten stattfinden könnte, woraus dann die Membranbiosynthese resultiert. Dieser Öffnungsvorgang der Membran könnte auch die Ein- bzw. Ausschleusung großer Moleküle gestatten (Pinozytose bzw. Exkretion).

LAGERLÖF und KAPLAN (43) und WILSON (74) haben das Auftreten der ALP mit maligner Transformation in Beziehung gesetzt und deuten auf die Möglichkeit hin, daß die ALP mit der Proliferation von Zellen assoziiert sein könnte. Das Enzym wurde von ihnen in lymphoblastischen Thymuszellen nachgewiesen, während es in T-Lymphozyten des Erwachsenen nicht zu finden war (43).

Trotz spezieller Unterschiede zwischen der Plazenta- bzw. Lymphom-ALP der Mäuse und der menschlichen Plazenta- bzw. Tumor-ALP findet FLOYD (23) auffallende Analogien: in beiden Systemen fand sich im Tumor ein Enzym, das normalerweise auch in der Plazenta vorkommt. FLOYD folgert daraus, daß die ALP die Folge einer Reaktivierung eines Gens darstellt, das normalerweise nur während der Fetalzeit aktiv ist. Der Autor vertritt auch die Auffassung, daß man daher den normalen Dedifferenzierungsvorgang der Immunantwort mit der abnormen Differenzierung der malignen Transformation vergleichen könne (23).

#### 4.5 ALKALISCHE PHOSPHATASE POSITIVE LYMPHOME ALS EIGENE LMYPHOM-SUBPOPULATION

In normalen Lymphknoten findet man Lymphozyten mit membran-gebundener ALP-Aktivität selektiv in B-Zell-Regionen, also in den Primärfollikeln und der Mantelzone der Sekundärfollikel (55).

In Tumoren des T-Zell-Systems läßt sich membrangebundene ALP nicht nachweisen (15, 25, 55), auch nicht in Tumoren der myeloischen Reihe, in Mastozytomen und Erythroleukämie (15). Die Anwesenheit der von NEUMANN (57) näher definierten membrangebundenen ALP unterscheidet Zellen lymphatischen Ursprungs von myeloischen Zellen. Das Enzym wird auch im Serum von Patienten mit benignen sowie malignen lymphoproliferativen Erkrankungen, nicht jedoch bei myeloproliferativen Erkrankungen gefunden (21, 36, 57).

RUUSKANEN (68) fand jedoch auch in unreifen T-Zellen eine hohe ALP-Aktivität und folgerte daraus, daß die Lymphozytenreifung per se mit einem Verlußt an enzymatischer Ausstattung einherginge. Es wurde auch von anderen Autoren (15) in Zell-Linien von T-Zell Lymphomen ALP in geringen Mengen nachgewiesen, doch stellt diese wegen ihres anders gearteten biochemischen Verhaltens und wegen der nicht membrangebundenen Lokalisation vermutlich ein anderes ALP-Isoenzym dar.

Nach FOA (24) finden sich die höchsten Aktivitäten an membrangebundener ALP in einer an "Null"-Lymphyten reichen NON-B/NON-T-Zell-Fraktion, die niedrigsten Aktivitäten in T-Lymphozyten.

Hohe membrangebundene ALP-Aktivität ist jedoch nach Meinung der meisten Autoren (15, 25, 55, 60, 61, 62) auf die

Lymphozyten der B-Reihe beschränkt. Sie markiert wahrscheinlich verschiedene Entwicklungsstadien der Lymphozyten, korreliert aber nicht mit Zellwachstumsrate, Ploidie oder der Produktion von Immunglobulin (15).

Einige Autoren sehen ALP-Aktivität wiederum nur auf bestimmte Subtypen der B-Zell-Reihe beschränkt, die den Follikelzentrumszellen zuzuordnen sind (25, 55, 61, 62). NANBA (55) erwähnt bei seinen gefundenen ALP<sup>+</sup> Subtypen auch ein "lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation" (ILL). Hierbei handelt es sich um eine jüngst beschriebene Untergruppe der Non-Hodgkin Lymphome (NHL), die sich morphologisch zwischen den "well differentiated" (WDLL) und den "poorly differentiated lymphocytic lymphomas" (PDLL) der RAPPAPORT-Klassifikation bewegt. Die ILL scheinen follikulären Ursprungs und wohl eher den ebenfalls follikulären WDLL verwandt zu sein (30, 72). In der Nomenklatur der Kiel-Klassifikation wäre das "intermediate lymphocytic lymphoma" (ILL) am ehesten in die Nähe der IC und CC bzw. CB/CC zu stellen.

Die Zellen der nodulären Lymphome sind neoplastische Gegenstücke der B-Zellen der Follikel, während die Zellen der WDLL mehr zu den B-Zellen der Markstränge verwandt sind (31, 55, Abb. 7).

In der Studie von NANBA (55) erwiesen sich 3 von 6 Fällen mit ILL als ALP<sup>+</sup>. PINKUS (60) wies membrangebundene ALP in 4 von 6 Fällen mit "diffuse moderate well differentiated lymphocytic lymphoma" (DMWDLL), das in etwa dem ILL entspricht, in 5 von 9 Fällen mit "nodular poorly differentiated lymphocytic lymphoma" (NPDLL) und in 3 von 7 "diffuse poorly differentiated lymphocytic lymphoma" (DPDLL) nach, wobei die letztgenannten Lymphome den CC und CB/CC der Kiel-Klassifikation entsprechen.

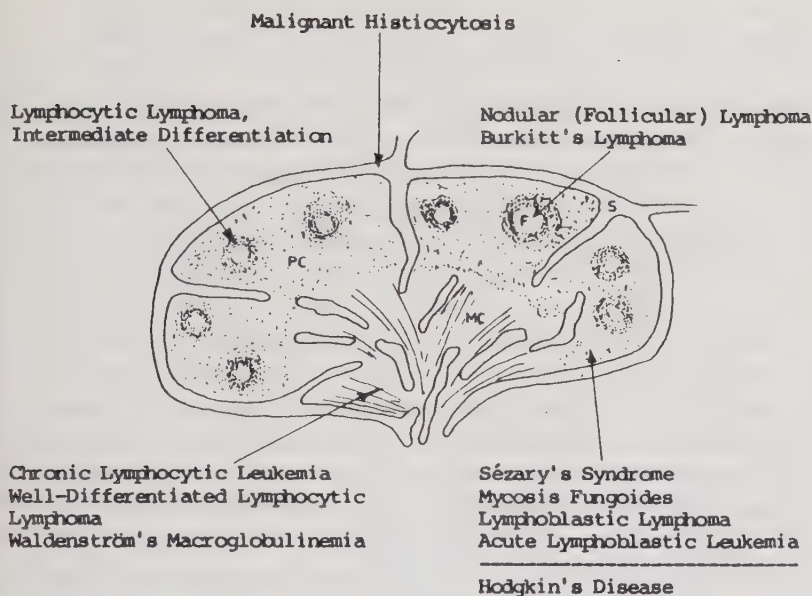


Abb. 7: Schematische Zeichnung eines Lymphknotens, anatomische und funktionale Kompartimente darstellend. S=Sinus, PC=Parakortex, MC=Markstränge, F=Follikel. Entnommen aus MANN, Malignant lymphomas (52).

GEERTS (25) fand membrangebundene ALP in 1/4 der untersuchten B-Zell Lymphome vorwiegend bei Lymphomen vom Typ IC und CB/CC, aber auch bei einigen Pseudolymphomen vom B-Typ. NANBA (55) erkannte, daß ALP<sup>+</sup> Tumorzellen schwächere Komplement-Rezeptoren aufweisen als ALP<sup>-</sup> noduläre Lymphome.

Lymphozyten der Mantelzone besitzen ihrerseits in ähnlicher Weise schwächere Komplement-Rezeptoren als normale Keimzentrumszellen (31), woraus sich schließen läßt, daß ALP<sup>+</sup>

Lymphome von der Mantelzone oder von den Primärfollikeln ausgehen könnten (55). Auch andere Untersuchungen ergeben in ALP<sup>+</sup> Lymphomen eine zirkuläre Anordnung von anfärbbaren Zellen, also einen follikulären Charakter, ähnlich wie in den Mantelzonen der Sekundärfollikel (3). Die ALP<sup>+</sup> Lymphome könnten demzufolge ein Spektrum neoplastischer Transformationen der Primärfollikel und der Lymphozyten in den Mantelzonen darstellen, zu denen vor allem das ILL und PDLL zu rechnen sind.

Nach NANBA (55) findet sich keine nachweisbare ALP<sup>-</sup> Reaktion bei Lymphomen vom Typ WDLL und CLL, wohingegen POPPEMA (62) unter seinen 10 ALP<sup>+</sup> Lymphomen neben Tumoren der Follikelzentrumszellen und Burkitt-Lymphomen auch CLL-Patienten hatte. Nach RAPPAPORT (65) würden diese eben erwähnten Fälle den WDLL, CLL, PDLL, lymphoblastic, histiocytic und den mixed cell lymphoma zuzuordnen sein (61). 6 von diesen 10 Fällen wiesen neoplastische Follikelzentrumszellen auf, und mit den 3 Burkitt-Lymphomen, die ihren Ursprung möglicherweise auch in Follikelzentrumszellen haben, würde sich dieser Anteil sogar noch erhöhen.

Nach LENNERT (45), ist der Nachweis von membrangebundener ALP kein Marker für eine bestimmte Subgruppe von Lymphomen, sondern kann bislang nur als Indikator für Orte mit Keimzentrumsformation gesehen werden.

Unter den 8 ALP<sup>+</sup> Patienten unserer eigenen Studie waren CLL, IC, CC, CB/CC und ein unklassifiziertes B-Zell-Lymphom niedriger Malignität vertreten. Bei 6 Patienten waren die neoplastischen Zellen follikulären Ursprungs. Daß es auch Lymphome niedriger Malignität (LGML) follikulären Ursprungs ohne membrangebundene ALP und andererseits ALP<sup>+</sup> Burkitt-Lymphome (62), CLL (62) und Pseudolymphome (25) gibt, läßt die Abstammung der ALP<sup>+</sup> Lymphomzellen nur von den Follikelzentrumszellen zumindest fraglich erscheinen.

#### 4.6 ALKALISCHE PHOSPHATASE ALS MARKERENZYM

Bei vielen Patienten mit malignen Lymphomen ist die ALP im Serum deutlich erhöht, die Serum-Werte korrelieren jedoch nicht mit dem klinischen Stadium der Erkrankung (66).

In unserer eigenen Studie war die Serum-ALP bei 4 ALP<sup>+</sup> und 2 ALP<sup>-</sup> Patienten kontrolliert worden. Nur bei einem ALP<sup>-</sup> Patienten war der Serum-Wert leicht erhöht, alle anderen Bestimmungen ergaben ALP-Werte im Normbereich.

Generell kann die Serum-ALP sicherlich nicht als Markerenzym für maligne Lymphome Verwendung finden. NEUMANN und COLVENOR (15, 57) zumindest vertreten die Auffassung, daß jedoch das N-ALP-Isoenzym, dessen Vorkommen auf bestimmte proliferierende B-Lymphozyten beschränkt zu sein scheint, durchaus als Zellmarker und auch als Serum-Enzym als diagnostisches Hilfsmittel dienen könnte.

#### 4.7 BESPRECHUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE

Es gibt in der Literatur nur sehr wenige Mitteilungen über klinische Daten und Laborparameter von Patienten mit ALP<sup>+</sup> nodulären Lymphomen (55, 61, 62). Noch weniger ist über die ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut bekannt (25).

Wir untersuchten in dieser retrospektiven Studie deshalb, ob die ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut eine eigene klinische Entität darstellen, die sich durch spezifische Parameter von den übrigen kutanen B-Zell-Lymphomen unterscheidet. Wir stellten Arten und Lokalisation von Hautbefunden, Befall von Lymphknoten und Organen und Blutbildparameter einander gegenüber und untersuchten, ob sich Unterschiede zwischen ALP<sup>+</sup> und

ALP- Lymphomen der Haut hinsichtlich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Hautbefall, Status des weißen Blutbildes und letztendlich im Ansprechen auf verschiedene Therapieformen erkennen lassen.

WEISENBURGER (73) fand bei der Suche nach klinischen Parametern als prognostische Indikatoren bei "intermediate lymphocytic lymphoma" (ILL), daß neben den Lymphozytenzahlen vor allem die An- bzw. Abwesenheit einer B-Symptomatik, also ungeklärter Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten, ungeklärte Temperaturen über 38°C und Nachtschweiß, Hinweise auf eine kürzere Überlebenszeit seiner Patienten gaben. Bis dahin hatte man der B-Symptomatik keine Bedeutung hinsichtlich der Überlebenszeit beigemessen (32).

Nach einer anderen Studie hatten 7 von 12 Patienten mit "Mantelzonen-Lymphom" (MZL), einer follikulären Variante des ILL, eine B-Symptomatik aufzuweisen (72), wobei Gewichtsverlust das häufigste Symptom war, gefolgt von Fieber und Nachtschweiß. Bei ILL konnte ja in vielen Fällen ALP-Positivität nachgewiesen werden (55, 72).

Über die Auswirkungen einer eventuell vorhandenen B-Symptomatik kann hier jedoch nicht Stellung genommen werden, da dieser klinische Parameter zwar sehr wohl auf den Erhebungsbögen für Lymphompatienten abgefragt wird, doch wurde der größte Teil der Erhebungsbögen retrospektiv anhand des Datenmaterials aus Krankenberichten ausgefüllt und B-Symptomatik konnte bei keinem der Patienten mit Sicherheit retrospektiv eruiert werden. Aus unserer prospektiven Erfahrung ist aber bekannt, daß eine B-Symptomatik bei Hautlymphomen nie oder erst präfinal auftritt.

#### 4.7.1 PATIENTENSTATUS BEI STUDIENENDE

Bei Abschluß der Studie im August 1983 waren von den 8 ALP<sup>+</sup> Patienten, die hier untersucht worden waren, noch 2 am Leben, von den 9 untersuchten ALP<sup>-</sup> Patienten ebenfalls 2. Die Daten von 2 ALP<sup>+</sup> Patienten konnten für die vergleichenden Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Parameter auf die Überlebenszeit nicht herangezogen werden, weil von einem Patient nur ein Ersterhebungsbogen angelegt werden konnte, während bei einer weiteren Patientin die Krankheit zumindest über einen Zeitraum von 3 Jahren und 6 Monaten verfolgt werden konnte. In beiden Fällen war danach nichts mehr über die Patienten in Erfahrung zu bringen, Bitten um Wiedervorstellung in der Ambulanz und Fragen an die behandelnden Hausärzte nach dem Ergehen der Patienten blieben unbeantwortet. Somit mußte der Status dieser Patienten offen bleiben.

Von einem ALP<sup>-</sup> Patienten konnte aus ähnlichen Gründen nur ein Ersthebungsbogen angelegt werden, allerdings war dessen Todestag in Erfahrung zu bringen, so daß seine Daten in die Statistik der Überlebenszeiten miteingehen konnten.

#### 4.7.2 PATIENTENCHARAKTERISTIK

Zur Auswertung kamen 8 ALP<sup>+</sup> und 9 ALP<sup>-</sup> Lymphom-Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München.

In der Gruppe der ALP<sup>+</sup> Patienten wurde in der Hälfte der Fälle die Diagnose eines Immunozytoms gestellt, mit 44% der Fälle war bei den ALP<sup>-</sup> Patienten zentrozytisches Lymphom die häufigste Diagnose. In beiden Gruppen gingen die meisten

B-Zell-Lymphome von Zellen folikulären Ursprungs aus. Da allerdings auch ALP<sup>+</sup> Burkitt-Lymphome (62), chronisch lymphatische Leukämien (62) und Pseudolymphome vom B-Typ (25) beschrieben wurden und in unserer eigenen Studie ALP-Positivität neben Imunozytom, zentrozytischem Lymphom, zentroblastisch-zentrozytischem Lymphom auch bei einer chronisch lymphatischen Leukämie und einem unklassifiziertem B-Zell-Lymphom niedriger Malignität nachzuweisen war, scheint die histo-pathologische Entität der ALP<sup>+</sup> B-Zell-Lymphome in Frage gestellt.

In der Gruppe der ALP<sup>+</sup> Patienten lag das Geschlechtsverhältnis m:w bei 1,7:1. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt WEISENBURGER (72), der in seiner Patientengruppe mit ILL bzw. MZL doppelt so viele Männer als Frauen hatte. In seiner Arbeit ist zwar nicht nach ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphomen aufgeschlüsselt, aber es ist bekannt, daß ein Großteil der ILL und MZL membrangebundene ALP aufweisen (55, 60). Wesentlich deutlicher fiel bei den ALP<sup>-</sup> Patienten unserer Studie das Verhältnis m:w mit 4,5:1 zugunsten der Männer aus. In einer weiteren Arbeit (55) wurde, allerdings ohne nähere Angaben, kein Unterschied bezüglich des Geschlechtsverhältnisses der ALP<sup>+</sup> zu den ALP<sup>-</sup> Lymphomen gefunden.

Das Durchschnittsalter beider Patientengruppen bei Diagnosestellung lag mit 71 Jahren für die ALP<sup>+</sup> Patienten und mit 68 Jahren für die ALP<sup>-</sup> Patienten angesichts der geringen Patientenzahlen durchaus ähnlich hoch. Auch NANBA (55) findet bezüglich der Altersstruktur keine Unterschiede. Die unterschiedliche Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung, die für die ALP<sup>+</sup> Patienten rund 2 Jahre, für die ALP<sup>-</sup> Patienten hingegen 1/2 Jahr betrug, könnte ein Indiz für ein aggressiveres Verhalten oder eine stärkere Manifestations-Tendenz der ALP<sup>-</sup> Lymphome sein, wenngleich die Subjektivität der Patien-

tenangaben über den Zeitpunkt der Erstsymptomatik nicht außer Acht zu lassen ist.

Die geringen Patientenzahlen lassen keinen gültigen Schluß darüber zu, ob in der ALP<sup>+</sup> Gruppe mehr Patienten tumorabhängig verstarben als in der ALP<sup>-</sup> Gruppe. Bei Berücksichtigung der fraglich tumor-abhängig verstorbenen ALP<sup>-</sup> Patienten, bei denen also kein Obduktionsbefund vorlag, bzw. keine Obduktion durchgeführt wurde, dürfte sicher in beiden Gruppen das Lymphom als Todesursache einen ähnlich hohen Stellenwert einnehmen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> Patienten war mit 7 Jahren und 4 Monaten mehr als doppelt so lang als die der ALP<sup>-</sup> Patienten. Selbst eine Bereinigung von Extremwerten änderte nichts an diesem Ergebnis, das sich im übrigen auch in den Überlebenszeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern widerspiegelt (s. u.). Dieser erhebliche Unterschied ist jedoch bei derart geringen Patientenzahlen pro Gruppe nur als tendenziös zu betrachten und bedarf weiterer Untersuchungen.

#### 4.7.3 HAUTBEFUNDE

Bei 3/4 aller ALP<sup>+</sup> Patienten waren bei Diagnosestellung die Beine befallen, bei der Hälfte der Patienten der Kopf/Hals-Bereich. Ein Befall der Beine war hingegen bei keinem der ALP<sup>-</sup> Patienten zu sehen, hier waren deutlich bevorzugte Manifestationsorte der Stamm, gefolgt vom Kopf/Hals-Bereich. Bei beiden Gruppen war bei Diagnosestellung ein multipler Hautbefall 3 mal häufiger als eine solitäre Hauterscheinung. Unter den Sammelbegriff "multiple Hautmanifestationen" gehören natürlich auch Hauterscheinungen, die gleichzeitig in mehreren Regionen wie Kopf, Stamm oder Arme auftreten.

Bei rund 90% der ALP<sup>+</sup> und 80% der ALP<sup>-</sup> Patienten waren Tumoren die lymphomspezifischen Effloreszenzen. Zweithäufigste Hauterscheinung waren bei beiden Gruppen infiltrierte Plaques, bei 2/3 der ALP<sup>+</sup> und der Hälfte der ALP<sup>-</sup> Patienten, Papeln kamen bei beiden Gruppen in 1/4 der Fälle vor. Sehr häufig resultierten die Hauterscheinungen in einem Mischbild von Effloreszenzen, wobei in beiden Gruppen sehr oft Tumoren und Plaques gemeinsam vorkamen.

Der Vergleich des Hautbefalls während des Erfassungszeitraums, also von der Diagnosestellung entweder bis zum Tod des Patienten oder zumindest solange, wie retrospektiv Daten über den einzelnen Patienten zu erheben waren, zeigt, daß das Hautstadium T<sub>3</sub>, also Tumoren in mehreren Lymphabflußgebieten, nicht nur bei Diagnosestellung mit 50% bzw. 67% für die ALP<sup>+</sup> bzw. ALP<sup>-</sup> Patienten am häufigsten anzutreffen war.

Auch am Ende des Erfassungszeitraums, der für die ALP<sup>+</sup> Patienten 6 Jahre und 10 Monate und für die ALP<sup>-</sup> Patienten durchschnittlich 3 Jahre und 4 Monate betrug, war das Stadium T<sub>3</sub> bei 58% der ALP<sup>+</sup> und 50% der ALP<sup>-</sup> Patienten anzutreffen.

Eine Besserung der Hauterscheinungen (Teil- oder Vollremission) konnte bei 57% der ALP<sup>+</sup> und 74% der ALP<sup>-</sup> Patienten erzielt werden. Eine lokale oder generalisierte Progression trat bei 33% der ALP<sup>+</sup> und 26% der ALP<sup>-</sup> Patienten ein. Es ist allerdings zu bedenken, daß der Einfluß der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen auf den Hautbefall, wie auch auf die anderen zu untersuchenden Größen, keine Berücksichtigung finden konnte, zumal die Therapie nicht bei allen Patienten ein einheitliches Vorgehen beinhaltete.

#### 4.7.4 ALKALISCHE PHOSPHATASE IM SERUM

Bei Patienten mit malignen Lymphomen sieht man häufig eine Erhöhung des Serum ALP-Spiegels, die Höhe der ALP im Serum korreliert jedoch nicht mit dem Stadium der Erkrankung (66). Während NANBA (55) bei 2 von 7 ALP<sup>+</sup> Patienten erhöhte Serum-ALP-Spiegel fand, war in unserer Studie bei allen 4 ALP<sup>+</sup> Patienten, bei denen die ALP im Serum untersucht worden war, die Serum-ALP im Normbereich. Bei einem ALP<sup>-</sup> Patienten war dieses Enzym geringfügig erhöht.

#### 4.7.5 LYMPHKNOTENBEFUNDE

Ein Vergleich der Gruppen bezüglich des Lymphknotenbefalls zeigt, daß bei Diagnosestellung 8 von 9 ALP<sup>-</sup> Patienten deutlich vergrößerte Lymphknoten hatten.

Bei den ALP<sup>+</sup> Patienten waren dies nur die Hälfte. Im Verlauf der Erkrankung allerdings wiesen in beiden Gruppen etwas mehr als die Hälfte der Patienten vergrößerte Lymphknoten auf. Dieser Rückgang bei den ALP<sup>-</sup> Patienten ist als therapiebedingt anzusehen, wobei die Patienten ja keiner standardisierten Therapie unterzogen waren.

Bei 5 ALP<sup>-</sup> Patienten mit Lymphknotenvergrößerungen wurde die Lymphknotenbeteiligung bioptisch als pathologisch lymphom-spezifisch verifiziert, bei den ALP<sup>+</sup> Patienten war nur eine Biopsie durchgeführt worden; auch diese war pathologisch lymphomspezifisch.

Eine generalisierte Lymphadenopathie (Stadium N<sub>3</sub>) war bei Diagnosestellung bei 1/4 der ALP<sup>+</sup> Lymphompatienten zu finden. In der Studie von POPPEMA (62) hatten 3 von 7 ALP<sup>+</sup> Lymphom-

patienten deutlich vergrößerte Lymphknoten zu beiden Seiten des Zwerchfells. Von den ALP<sup>-</sup> Patienten unserer Studie hatten jedoch bei Diagnosestellung schon 45% der Patienten ein Stadium N<sub>3</sub>, am Ende des Erfassungszeitraumes genau die Hälfte, wohingegen der Anteil der ALP<sup>+</sup> Patienten mit N<sub>3</sub> bei 29% lag. Möglicherweise ist dies als Hinweis einer langsameren Ausbreitung der ALP<sup>+</sup> Lymphome zu sehen.

#### 4.7.6 ORGANBETEILIGUNG

Die von WEISENBURGER bei ILL (73) und von POPPEMA bei ALP<sup>+</sup> Lymphomen (61, 62) berichteten häufigen Fälle von Splenomegalie konnten nach unseren Untersuchungen nicht bestätigt werden. Die klinischen Untersuchungen an unseren Patienten ergaben nur bei einem ALP<sup>+</sup> Patienten eine vergrößerte Leber, während 2 ALP<sup>-</sup> Patienten bei Diagnosestellung eine tastbar vergrößerte Milz und 2 weitere Patienten eine Hepato-Splenomegalie aufzuweisen hatten.

Der Vergleich einzelner Organe bezüglich eines lymphom-spezifischen Befalls zeigte, daß bei Diagnosestellung bei keinem der ALP<sup>+</sup> Patienten eine Organbeteiligung vorlag, während in der ALP<sup>-</sup> Gruppe immerhin 45% der Patienten eine lymphomspezifische Beteiligung des Knochenmarks hatten. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen bei nur wenigen Patienten Leber und Milz untersucht waren, Knochenmarksbiopsien waren bei 25% der ALP<sup>+</sup>, aber bei 78% der ALP<sup>-</sup> Patienten durchgeführt worden. Diesbezüglich aussagekräftiger stellt sich der Status der Patienten am Ende des Berichtszeitraumes dar: Leber und Milz waren bei einem ALP<sup>+</sup> Patienten lymphomspezifisch befallen, bei einem ALP<sup>-</sup> Patienten war eine Milzbeteiligung nachzuweisen. Eine deutlichere Differenz ergab sich jedoch bei den Knochenmarksbefunden:

Eine sichere Beteiligung des Knochenmarks wurde bei keiner der an ALP<sup>+</sup> Patienten durchgeführten Knochenmarksbiopsien festgestellt, in der ALP<sup>-</sup> Gruppe fielen hingegen 63% der Knochenmarksbiopsien lymphomspezifisch pathologisch aus.

Da eine lymphomspezifische Beteiligung von Organen (Stadium M<sub>1</sub>) bedeutet, daß der betreffende Patient einem Ausbreitungsstadium IV nach der TNM-Klassifikation zugeteilt werden muß, stellt sich die Stadieneinteilung der Patienten wie folgt dar: von den ALP<sup>+</sup> Patienten waren 2 im Stadium III, wiesen also Lymphknotenbeteiligung beiderseits des Zwerchfells auf, ein Patient war im Stadium IV, die anderen 4 Patienten verteilten sich ohne Häufungstendenz auf die Stadium 0 -II.

Ein ALP<sup>-</sup> Patient war im Stadium I<sub>A</sub>, 2 im Stadium III, aber 5 Patienten, das sind mehr als 60%, waren im Stadium IV. Allerdings war einer dieser Patienten mit Stadium IV 7 Jahre und 8 Monate nach Diagnosestellung bei Studienende noch am Leben.

Diese Daten könnten, bei Berücksichtigung der kleinen Patientenzahlen, ein Anzeichen für eine geringere Tendenz zur Generalisation der ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut darstellen, denn auch generalisierte Lymphknotenbeteiligung war je bei den ALP<sup>+</sup> Patienten seltener anzutreffen.

Diese Tendenz wird dadurch noch unterstrichen, daß die Zeitspanne vom Auftreten der Erstsymptome bei den ALP<sup>+</sup> Patienten mit etwa 2 Jahren immerhin 4 mal so lang als bei den ALP<sup>-</sup> Patienten war, die lymphatischen Neoplasien also durchschnittlich auch mehr Zeit zur Ausbreitung gehabt hätten.

#### 4.7.7 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON HAUTMANIFESTATIONEN

Die längsten Überlebenszeiten hatten bei beiden Gruppen nicht etwa, wie zu erwarten wäre, diejenigen Patienten mit dem geringsten Hautbefall wie beispielsweise einem solitären Tumor ( $T_1$ ), sondern Patienten mit dem Hautstadium  $T_2$ , also multiple Tumoren in einem Lymphabflußgebiet.

Für die Stadien  $T_2$  und  $T_3$  lagen die Überlebenszeiten der  $ALP^+$  Patienten wieder deutlich über denen der  $ALP^-$  Patienten, dies gilt jedoch nicht für das Stadium  $T_1$ . Hier lebten die  $ALP^-$  Patienten durchschnittlich etwas länger.

Allerdings gilt es, 3 Punkte zu beachten:

zum einen konnte auch hier der Einfluß der verschiedenen Therapieformen nicht mitberücksichtigt werden, zum anderen verfälschen Extremwerte, wie Überlebenszeiten von fast 20 Jahren auf der einen und 1 Monat auf der anderen Seite, bei einer so geringen Anzahl von Patienten die Statistik in erheblichem Maße.

Desweiteren war z. B. ein  $ALP^-$  Patient im Hautstadium  $T_1$  nach der TNM-Klassifikation im prognostisch ungünstigsten Stadium IV, hatte also bereits Organmanifestationen, was letztendlich verdeutlicht, daß selbst bei kutanen Lymphomen die Art und Ausdehnung der Hauterscheinungen ohne eingehende Staging-Untersuchungen prognostisch nicht verwertbar sind.

#### 4.7.8 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LYMPHKNOTEN-BETEILIGUNG

In beiden Gruppen hatten diejenigen Patienten die längste Überlebenszeit, die bei Diagnosestellung noch keine Beteiligung der Lymphknoten aufwiesen ( $N_0$ ).

Beide ALP<sup>+</sup> Patienten, die zu Abschluß der Studie lebten, hatten bei Diagnosestellung das Lymphknotenstadium N<sub>0</sub>, ebenso eine der beiden lebenden ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten. Die prognostische Aussagekraft des Lymphknoten-Stagings besitzt also nach unserer Studie sowohl für die ALP<sup>+</sup> als auch für die ALP<sup>-</sup> Lymphome Gültigkeit.

#### 4.7.9 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON LEUKOZYTENZAHLEN

POPPEMA (62) findet im Differentialblutbild aller seiner 5 ALP<sup>+</sup> Patienten ein leukämisches Verteilungsmuster, während in unserer Studie nur ein ALP<sup>+</sup> und 2 ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten mehr als 10.000 Leukozyten/ $\mu$ l im peripheren Blut hatten. Die absoluten Leukozytenzahlen lagen allerdings in der ALP<sup>-</sup> Gruppe um ca. 50% höher als bei den ALP<sup>+</sup> Patienten, doch kommt dieser hohe Unterschied durch einen ALP<sup>-</sup> CLL-Patienten mit über 40.000 Leukozyten/ $\mu$ l zustande. Auch NANBA (55) findet nur bei einem seiner 7 ALP<sup>+</sup> Patienten mehr als 10.000 Leukozyten/ $\mu$ l.

Auffallend war allerdings, daß in den Gruppen der Patienten mit weniger als 6.000 und von 8.000 bis 10.000 Leukozyten die Überlebenszeiten der ALP<sup>+</sup> Patienten mehr als 3 mal so lang war wie die der ALP<sup>-</sup> Patienten. In der Gruppe der Patienten mit leukämischem Blutbild (mehr als 10.000 Leukozyten/ $\mu$ l) waren die Überlebenszeiten der ALP<sup>+</sup> und der ALP<sup>-</sup> Patienten annähernd gleich lang. Da aber bei Gesunden der Normbereich der Leukozyten zwischen 4.000 und 9.000/ $\mu$ l liegt, und da diese erheblichen Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten in ebendiesem Normbereich liegen, der ja naturgemäß gewissen Schwankungen unterworfen ist, können im Normbereich liegende Leukozytenzahlen bei ALP<sup>+</sup> Patienten nicht als prognostisch günstiger angesehen werden, als normale Leukozytenzahlen bei ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten.

Wenn man ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten in Gruppen mit weniger als 8.000 und mehr als 8.000 Leukozyten/ul aufteilt, ergibt sich, ungeachtet der wieder längeren Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> Patienten, daß bei Leukozytenzahlen von mehr als 8.000/ul die Überlebenszeit bei beiden Gruppen zurückgeht. Insofern könnte man eine am oberen Rande der Norm liegende oder darüber hinausgehende Leukozytenzahl als einen prognostischen ungünstigeren Faktor betrachten.

#### 4.7.10 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON LYMPHOZYTENZAHLEN

Aus unserem ausgewerteten Zahlenmaterial ergab sich, daß die Hälfte der ALP<sup>-</sup> Patienten mehr als 45% Lymphozyten im weißen Blutbild hatten, jedoch keiner der 8 ALP<sup>+</sup> Patienten. Die längste Überlebenszeit hatten ALP<sup>+</sup> Patienten mit weniger als 20% Lymphozyten, in der ALP<sup>-</sup> Gruppe lebten Patienten mit Lymphozytenanteilen zwischen 20 und 45% bei Diagnosestellung am längsten. Die geringe Patientenzahl und der nicht berücksichtigte Einfluß der Therapie sowie Extremwerte bei den Überlebenszeiten lassen nicht den Schluß zu, daß bestimmte, im Normbereich liegende Lymphozytenzahlen bei ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphompatienten Aussagen über die Prognose zulassen.

Die deutlichsten Unterschiede zwischen der Gruppe der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Patienten liegen neben der Überlebenszeit hauptsächlich in der Anzahl der Patienten mit Knochenmarksbeteiligung und der Anzahl der Patienten mit relativer Lymphozytose. Möglicherweise ist aber gerade die Beteiligung des Knochenmarks und der hohe Anteil von Lymphozyten die Ursache der kürzeren Überlebenszeit der ALP<sup>-</sup> Patienten.

#### 4.7.11 ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BEHANDLUNGSART

Die Behandlung der malignen Non-Hodgkin-Lymphome richtet sich nach der Stadieneinteilung. Das Ausbreitungsstadium wird heute durch umfangreiche Staging-Untersuchungen (s.o.) ermittelt.

Ein Stadien-orientierter Therapieplan wurden von HUHN (29) veröffentlicht. Er unterteilt die Vielzahl der Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) Untertypen und -stadien in 3 große Gruppen:

I. begrenzte Ausbreitungsstadien

(Stadium I und II, bei CB/CC auch Stadium III)

II. fortgeschrittene Stadien und günstige Histologie

(Stadien III und IV der LGML)

III. fortgeschrittene Stadien und ungünstige Histologie

(Stadium III und IV der HGML)

Danach sollten Patienten der Gruppe I mit einer "extended field" (EF) -bestrahlung der Haut und der daran angrenzenden Regionen behandelt werden, sofern es sich um LGML handelt.

Bei Patienten der Gruppe II kann, wenn keine gravierenden Krankheitssymptome vorliegen, zunächst abwartend vorgegangen werden. Dabei soll es in einem geringen Prozentsatz zu Spontanremissionen kommen (29). In Betracht gezogen werden sollte die Bestrahlung des Bauchraums nach MUSSHOF (53) und die Einbeziehung des Waldeyer'schen Rachenrings. Wenn eine Behandlung erforderlich wird, ist eine vorsichtige Zytostase anzustreben.

Eine weitere Therapie-Empfehlung sieht nur bei den Stadien I und II der Lymphome niedriger Malignität (LGML) eine EF-Bestrahlung von 40 Gy vor, ab dem Stadium III jedoch eine zytostatische Therapie (63). Eine Ausnahme stellt auch in diesem Therapieplan das zentroblastisch-zentrozytische Lymphom (CB/CC) dar, das als wesentlich strahlensensibler als die anderen malignen Lymphome gilt. Hier sind Herddosen von 25 Gy in der Regel als kurativ anzusehen (26, 63, 71).

Unsere Patienten der Gruppe I nach HUHN (29) wurden gemäß den therapeutischen Richtlinien einer Bestrahlung der Herde, gegebenenfalls in Kombination mit Exzisionen von Herden und lokaler Applikation von Steroiden als Primärtherapie unterzogen. Dabei war die Überlebenszeit der ALP<sup>+</sup> Patienten mit durchschnittlich 7 Jahren und 7 Monaten etwa 1 1/2 mal so lang als die der ALP<sup>-</sup> Patienten. Bei 2 ALP<sup>+</sup> und einer ALP<sup>-</sup> Patientin konnten Teilremissionen, bei einem ALP<sup>+</sup> Patienten sogar eine Vollremission erreicht werden. Die Patienten der Gruppe II wurden mit Ausnahme von 3 ALP<sup>-</sup> Patienten ebenso nur lokal aggressiv behandelt wie die Patienten der Gruppe I. Der einzige ALP<sup>+</sup> Patient dieser Gruppe hatte mit 6 Jahren und 1 Monat eine 4 mal längere Überlebenszeit als die ALP<sup>-</sup> Patienten. 3 ALP<sup>-</sup> Patienten wurden zytostatisch behandelt, ein Vergleich zu ALP<sup>+</sup> Patienten war nicht möglich.

Eine möglicherweise unterschiedliche Ansprechbarkeit der ALP<sup>+</sup> und der ALP<sup>-</sup> gegenüber lokalen Maßnahmen, speziell bei malignen Lymphomen niedriger Ausbreitungsstadien, vielleicht im Sinne einer höheren Strahlensensibilität, könnte angesichts der unterschiedlichen Überlebenszeiten in Betracht gezogen werden. Wahrscheinlicher jedoch ist es, daß die häufigeren Fälle von Knochenmarks- und Blutbildbeteiligung die Überlebenszeiten der ALP<sup>-</sup> Patienten ungünstig beeinflussten.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die alkalische Phosphatase (ALP) ist eine unspezifische Phosphohydrolase mit alkalischem pH-Optimum, die in Form verschiedener Isoenzyme in vielen Geweben des Säugerorganismus anzutreffen ist.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß die ALP auf ultrastruktureller Ebene in diversen Zellorganellen nachzuweisen ist. Am häufigsten wird ALP-Aktivität der Plasmamembran beschrieben, wobei als exakte Lokalisation die äußere Schicht der Doppelmembran ermittelt werden konnte. Vermutlich ist die ALP zusammen mit anderen Phosphohydrolasen und -transferasen an der Synthese und am Abbau der Zellmembran sowie am transmembranösen Transport von Metaboliten beteiligt.

In normalem Gewebe von Lymphknoten und Milz bleibt der Nachweis von Membran-ALP selektiv auf B-Zell-Regionen beschränkt. Viele ALP<sup>+</sup> Lymphome sind follikulären Ursprungs und sind nach der "Kiel"-Klassifikation am häufigsten als Immunozytome, zentrozytische und zentroblastisch-zentrozytische Lymphome einzuordnen. Da allerdings auch ALP<sup>+</sup> Burkitt-Lymphome, chronisch lymphatische Leukämien und Pseudolymphome vom B-Typ beschrieben sind, und in unserer eigenen Studie ALP-Positivität auch bei chronisch lymphatischer Leukämie und bei einem unklaren B-Zell-Lymphom niedriger Malignität nachweisbar war, scheint es sich zwar sehr wohl um von B-Lymphozyten ausgehende Neoplasien zu handeln, jedoch kann trotz eines gehäuftten Nachweises von Membran-ALP bei Lymphomen follikulären Ursprungs nicht von einem eigenen Subtyp der ALP<sup>+</sup> Lymphome gesprochen werden.

Vermutungen, wonach der Nachweis von membran-gebundener ALP die Aktivierung eines embryonalen Gens darstelle und mit einem Dedifferenzierungsvorgang gleichzusetzen wäre, konnten bislang nicht bestätigt werden. Wahrscheinlich repräsentiert die enzymatische Ausstattung mit membrangebundener ALP ein bestimmtes Entwicklungsstadium noch nicht ausgereifter B-Lymphozyten. Ebenso bleibt bis jetzt ungeklärt, ob die membran-gebundene ALP normaler Lymphozyten dasselbe Isoenzym darstellt, wie die Membran-ALP ihrer neoplastischen Gegenstücke. Dazu bedarf es weiterer Untersuchungen und einer daraus resultierenden einheitlichen Definition der verschiedenen ALP-Isoenzyme.

Berichte über klinisch und prognostisch vergleichende Untersuchungen mit ALP<sup>+</sup> Lymphomen der Haut sind bisher nicht bekannt. Gegenstand unserer Untersuchungen war deshalb einmal die Frage nach klinischen Unterschieden oder Gemeinsamkeiten zu den bisher publizierten Fällen mit nodalen ALP<sup>+</sup> Lymphomen. Desweiteren untersuchten wir in dieser retrospektiven Studie, ob sich die ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut von den übrigen kutanen B-Zell-Lymphomen durch die Art und Lokalisation des Hautbefalls und durch den Befall von Lymphknoten, Organen oder Blutbild unterscheiden. Wir versuchten, eventuell vorhandene Differenzen zwischen ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphomen der Haut hinsichtlich der Überlebenszeit in Abhängigkeit von Haut- und Lymphknotenbefall, vom Status des weißen Blutbildes und Unterschiede im Ansprechen auf verschiedene Therapieformen aufzuzeigen.

Männer scheinen - im Gegensatz zu den Berichten über nodale ALP<sup>+</sup> Lymphome - bei ALP<sup>+</sup> kutanen Lymphomen etwas häufiger als Frauen betroffen zu sein. Bei den ALP<sup>-</sup> kutanen Lymphomen unserer Studie war allerdings das Verhältnis noch stärker zugunsten der Männer verschoben.

Die Altersstruktur zeigte bei beiden Gruppen kutaner Lymphome einen Häufigkeitgipfel um das 70. Lebensjahr. Dies entspricht den Berichten über ALP<sup>+</sup> nodale Lymphome. Die bei nodalen ALP<sup>+</sup> Lymphomen als führendes klinisches Symptom angegebene Hepato-Splenomegalie kann für die ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut nicht bestätigt werden, auch scheint die Serum-ALP für kutane ALP<sup>+</sup> Lymphome keine diagnostische Relevanz zu besitzen.

Die bevorzugte Hauterscheinung kutaner Lymphome sind Tumoren, wobei sich ALP<sup>+</sup> Lymphome vorwiegend an den Beinen, die ALP<sup>-</sup> Lymphome hauptsächlich am Stamm manifestieren. Bei Diagnosestellung unserer Patienten waren kaum mehr Einzelherde anzutreffen, ein gleichzeitiger Befall mehrerer Körperregionen war bei ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphomen vergleichbar häufig.

Die durchschnittliche Überlebenszeit unserer ALP<sup>+</sup> Patienten war mit 7 Jahren und 4 Monaten etwa doppelt so lang als die der ALP<sup>-</sup> Patienten.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit von leukämischen Blutbildern bei ALP<sup>+</sup> nodalen Lymphomen. Bei den kutanen Lymphomen unserer Studie hatte ein ALP<sup>+</sup> und zwei ALP<sup>-</sup> Patienten mehr als 10.000 Leukozyten/ul. Bei mehr als 8.000 Leukozyten/ul sank die Überlebenszeit der beiden Gruppen deutlich ab.

Da bei den ALP<sup>-</sup> Lymphomen wesentlich häufiger ein lymphom-spezifischer Befall von Knochenmark, Beteiligung des weißen Blutbildes im Sinne einer relativen Lymphozytose und generalisierte Lymphadenopathie auftraten als bei der Gruppe der ALP<sup>+</sup> Lymphome, und zudem die Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bei den ALP<sup>-</sup> Patienten nur 6 Monate betrug - bei den ALP<sup>+</sup> Patienten betrug die Zeit etwa 2 Jahre -, liegt die Vermutung nahe, daß sich die ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut durch eine langsamere Progredienz auszeichnen. Die höhere Rate der ALP<sup>+</sup> Patienten mit Teil- und Vollremissionen

könnte darüberhinaus als eine bessere Therapierbarkeit mit lokal aggressiven Maßnahmen bzw. eine stärkere Strahlensensibilität der ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut gedeutet werden. Der Hautbefall bei kutanen Lymphomen ist ohne eingende Staging-Untersuchungen diagnostisch nicht verwertbar.

Die in dieser Studie erarbeiteten Differenzen und Gemeinsamkeiten der ALP<sup>+</sup> und ALP<sup>-</sup> Lymphome der Haut sind allerdings in enger Relation zu der niedrigen Patientenzahl zu sehen. Dennoch können Unterschiede in der Überlebenszeit und in der Häufigkeit von Lymphknoten- Organ- und Blutbildbeteiligung als mögliches Indiz einer klinisch und prognostisch gesondert zu betrachtenden Gruppe der ALP<sup>+</sup> Lymphome der Haut aufgefaßt werden.

Um eine solche möglicherweise vorhandene klinische Einheit zu verifizieren und die klinische Bedeutung der ALP<sup>+</sup> Lymphome zu unterstreichen, bedarf es weiterer, größer angelegter Untersuchungen.

|                  |                                         |
|------------------|-----------------------------------------|
| ALP <sup>+</sup> | alkalische Phosphatase positiv          |
| ALP <sup>-</sup> | alkalische Phosphatase negativ          |
| Ca               | Karzinom                                |
| CB               | zentroblastisches Lymphom               |
| CB/CC            | zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom |
| CC               | zentrozytisches Lymphom                 |
| CLL              | chronisch lymphatische Leukämie         |
| EF               | extended field                          |
| HGML             | malignes Lymphom hoher Malignität       |
| IB               | immunoblastisches Lymphom               |
| IC               | Immunozytom                             |
| ILL              | intermediate lymphocytic lymphoma       |
| LGML             | malignes Lymphom niedriger Malignität   |
| MZL              | mantle-zone lymphoma                    |

LITERATURVERZEICHNIS

1. Burg G, Braun-Falco O, Schmoeckel C, Hoffmann-Fezer G, Fateh-Mogadam A, Herterich J (1978) Preferential microenvironments for B- and T-lymphocytes in the skin. Immunopathologie cutanee. Inserm 80: 221-238.
2. Burg G, Kerl H, Braun-Falco O, Schmoeckel C, Wolff HH, Kresbach H (1978) Morphological and functional typing of lymphoma cutis. International Dermatology Symposium, 16-18 June, Munich.
3. Burg G, Braun-Falco O (1983) Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and related disorders. Springer, Berlin Heidelberg New York.
4. Burg G, Braun-Falco O (1975) Classification and differentiation of cutaneous lymphomas. Enzymocytochemical and immuno-cytological studies. Br J Derm 93: 597-599.
5. Burg G, Rodt H, Grosse-Wilde H, Netzler B, Fateh-Mogadam A, Braun-Falco O (1977) Enzyme-cytochemical and immuno-cytological studies as a basis for the revaluation of the histology of cutaneous B-cell and T-cell lymphomas. In: Thierfelder S, Rodt H, Thiel E (Hrsg.) Hematology and blood transfusion. Vol 20. Immunological diagnosis of leukemias and lymphomas. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 179-187.
6. Burg G, Braun-Falco O (1977) Morphological and functional differentiation and classification of cutaneous lymphomas. Bulletin du Cancer 64: 225-240.

7. Burg G, Braun-Falco O, Hoffman-Fezer G, Rodt H, Schmoeckel C (1978) Patterns of cutaneous lymphomas. *Dermatologica* 157: 282-291.
8. Burg G (1976) Fortschritte in der Diagnostik kutaner Lymphome. *Fortschr Med* 94: 1089-1098.
9. Burg G, Braun-Falco O, Schmoeckel C, Wolff HH (1976) Fortschritte in der Diagnostik kutaner Lymphome VIII. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, München, 26.-30. Juli 1976.
10. Burg G (1979) Moderne Diagnostik und stadiengerechte Therapie kutaner Lymphome. In: Braun-Falco O, Wolff HH (Hrsg.) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin Heidelberg New York S 215-227.
11. Braun-Falco O, Burg G, Schmoeckel C (1981) Recent advances in the understanding of cutaneous lymphomas. *Clin Exp Dermatol* 6: 89-109.
12. Braun-Falco O, Burg G (1983) Maligne Lymphome der Haut. *Internist* 24: 306-320.
13. Braun-Falco O, Burg G (1975) Lymphoretikuläre Proliferationen der Haut. Zytochemische und immunzytologische Untersuchungen bei Lymphadenosis cutis benigna. *Hautarzt* 26: 124-132.
14. Braun-Falco O (1961) Die Histochemie der Haut. In: Gottron HA, Schönfeld W (Hrsg.) Dermatologie und Venerologie I Teil 1. Thieme, Stuttgart S 366-472.

15. Culvenor G, Harris A, Mandel T, Whitelaw A, Ferber E (1981) Alkaline phosphatase in hematopoietic tumor cell lines of the mouse. High activity in the cells of B-lymphoid lineage. *J Immunol* 126: 1974-1977.
16. Damle SR, Shetty PA, Jussawalla DJ, Bhide SV, Baxi AJ (1979) Occurrence of heat-labile Regan type of alkaline phosphatase in hematopoietic tumors. *Int J Cancer* 24: 398-401.
17. De Vita VT, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SR, Young RC (1975) Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* 1(7901): 248-253.
18. Dumont A (1965) Fibroplasia. A sequel to lymphocyte exsudation. In: Zweifach DW, Grant L, Mc Cluskey RT (Hrsg.) *The inflammatory process*. Academic press. New York London S 335-357.
19. Fishman W (1974) Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. *Am J Med* 56: 617-650.
20. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Auster FK (1979) *Dermatology in general medicine*. Mc Graw-Hill Book Company, New York.
21. Flemans R, Neumann H, Reynolds D, Worman C, Hayhoe F (1980) N-alkaline phosphatase activity in the peripheral blood lymphocytes and serum of a patient with malignant lymphoma and with cytochemically demonstrable lymphocyte alkaline phosphatase. *Leuk Res* 4: 351-359.
22. Flidner T, Kesse M, Cronkite E, Robertson J (1964) Cell proliferation in germinal centers of rat spleen. *Ann NY Acad Sci* 113: 578-594.

23. Floyd R, Tisdale V, Lumb J (1979) Murine lymphoma alkaline phosphatase: a cell membrane carcinofoetal enzyme. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 60: 346-355.
24. Foa R, Dramers W, Catovsky D (1979) Alkaline phosphatase in lymphocytic subpopulations. *Experientia* 35: 269-270.
25. Geeerts M, Burg G, Schmoeckel C, Braun-Falco O (1984) Alkaline phosphatase activity in non-Hodgkin's lymphomas and pseudolymphomas of the skin. *J Dermatol Surg Oncol* 10: 306-312.
26. Gerhard-Marchant R, Hamlin J, Lennert K, Rilke E, Stansfield A, Van Unnik J (1974) Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 2: 406-408.
27. Gössner W (1958) Untersuchungen zur Methodik und zur vergleichenden Histotopik der Esterasen und Phosphatasen bei Wirbeltieren. *Histochemie* 1: 48-96.
28. Howard J, Hunt S, Gowans J (1972) Identification of marrow-derived and thymus-derived small lymphocytes in the lymphoid tissue and thoracic duct lymph of normal rats. *J Exp Med* 135: 200-219.
29. Huhn D (1983) Nicht-Hodgkin-Lymphome - einige aktuelle Aspekte der klinischen Diagnostik und Therapie. *Klin Wochenschr* 61: 57-65.
30. Jaffe E, Braylan R, Nanba K, Frank M, Berard CW (1977) Funktional markers: a new perspective on malignant lymphomas. *Cancer Treat Rep* 61: 953-962.

31. Jaffe E, Shevach EM, Frank M, Berard CW, Green J (1974) Nodular lymphoma: evidence for origin from follikular B-lymphocytes. N Engl J Med 290: 813-819.
32. Jones SE, Fuks Z, Bull M (1973) Non-Hodgkin's lymphomas. Clinicopathologic correlation in 405 cases. Cancer 31: 806-823.
33. Kaplan MM (1972) Alkaline phosphatase. Gastroenterology 62: 452-486.
34. Kaplow LS (1971) Leucocyte alkaline phosphatase in disease. Crit Rev Clin Lab Sci 2: 243-278.
35. Kaplow LS (1969) Alkaline phosphatase activity in peripheral blood lymphocytes. Arch Pathol 88: 69-72.
36. Klein E, Ben Bassat H, Neumann H, Ralph P, Zenthen J, Polliack A, Vanky F (1976) Properties of K 562 cell line derived from a patient with cronic myeloid leukemia. Int J Cancer 18: 421-425.
37. Klingmüller G (1958) Die Darstellung der Alkalischen Phosphatase in Kapillaren. Hautarzt 9: 84-88.
38. Knospe WH, Coeb V, Huguley CM (1974). Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer 33: 555-562.
39. Kopf AW (1955) Histochemical studies of the distribution of alkaline phosphatase in normal and pathologic human skin. Thesis, New York University Post Graduation School and the Skin and Cancer Unit of the University Hospital, March 15, 1955.

40. Krüger GR (1984) Concepts of lymphoma classification.  
J Dermatol Surg Oncol 10: 247-254.
41. Krüger GR (1979) Vergleich gegenwärtiger Klassifikationsschemata für maligne Non-Hodgkin-Lymphome.  
Inn Med 6: 23-40.
42. Krüger Gr (1980) Klassifikation und Prognose maligner Non-Hodgkin-Lymphome. Münch med Wschr 122: 1527-1533.
43. Lagerlöf BA, Kaplan HS (1967) Specificity of the relationship between thymic alkaline phosphatase and lymphoma development in strain C57Bl mice.  
J Nat Cancer Inst 38: 437-458.
44. Leder LD (1978) Alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase activity in cells of prolymphocytic leukemia. Klin Wschr 56: 313-314.
45. Lennert K, Nolin N, Stein H, Müller-Hermelink HK (1978) Malignant lymphomas in others than Hodgkin's disease. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie I/3B. Springer, Berlin Heidelberg New York.
46. Lennert K (1981) Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der Kiel-Klassifikation). Springer, Berlin Heidelberg New York.
47. Lennert K, Stein H, Kaiserling E (1975) Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomas. Brit J Cancer 31, Suppl II: 29-43.
48. Lennert K, Löffler H, Leder LD (1961) Fermenthistochemische Untersuchungen des Lymphknotens. I.: Alkalische Phosphatase in Schnitt und Ausstrich. Virchow's Arch Pathol Anatom 334: 399-418.

49. Löffler G, Pertrides PE, Weiss L, Harper HA (1979)  
Physiologische Chemie. Springer, Berlin Heidelberg  
New York.
50. Lukes RJ, Collins RD (1975) New approaches to the  
classification of the lymphomata.  
Brit J Cancer 31, Suppl II: 1-28.
51. Lukes RJ, Collins RD (1974) A functional approach to  
the classification of malignant lymphoma.  
Recent Results Cancer Res 46: 18-30.
52. Mann RB, Jaffe ES, Berard CW (1979) Malignant Lymphomas.  
A conceptual understanding of morphological diversity.  
A review. Am J Path 94: 105-175.
53. Musshoff K (1976) Die Strahlenbehandlung der Non-Hodgkin-  
Lymphome. Maligne Lymphome und monoklonale Gammo-  
pathien. In: Löffler H (Hrsg.) Hämatologie und Blut-  
transfusion Bd 18. J.F. Lehmanns, München S 315-328.
54. Nakatsui T, Taketomi J, Uchino H (1972) Ultrastructural  
localisation of alkaline phosphatase in human granu-  
locytes, lymphocytes and platelets of normals and some  
hematological disorders. Acta Haem Jap 35: 47-68.
55. Nanba K, Jaffe ES, Braylan RC, Soban EJ, Berard CW  
(1977) Alkaline phosphatase positive malignant  
lymphomas. A subtype of B-cell lymphomas. Am J Clin  
Path 68: 535-542.
56. National Cancer Institute sponsored study of classifi-  
cations of non-Hodgkin's lymphomas (1982). Summary  
and description of a working formulation for clinical  
usage. Cancer 47: 2112-2135.

57. Neumann H, Klein E, Hauck-Granoth R, Jachnin S, Ben-Bassat H (1976) Comparative study of alkaline phosphatase activity in lymphocytes, mitogen induced blasts, lymphoblastoid cell lines, acute myeloid leukemia and chronic lymphatic leukemia cells. Proc Natl Acad Sci 73: 1432-1436.
58. Neumann H, Wilson KJ, Hauck-Granoth R, Harran-Ghera N (1971) A comparative study of alkaline phosphatase in normal and leukemic mice. Cancer Res 31: 1695-1701.
59. Nishijama S (1964) Kapillardarstellung durch die alkalische Phosphatase-Färbung bei verschiedenen Dermatosen. Hautarzt 15: 175-181.
60. Pinkus GS, Said JW (1979) Characterisation of Non-Hodgkin's lymphomas using multiple cell markers. Am J Path 94: 349-378.
61. Poppema S, Elema JD, Halie MR (1979) Alkaline phosphatase positiv lymphomas and lymphocytes. Adv exp Med Biol 114: 573-577.
62. Poppema S, Elema JD, Halie MR (1981) Alkaline phosphatase positive lymphomas. A morphologic, immunologic and enzyme-histochemical study. Cancer 47: 1303-1312.
63. Projektgruppe Maligne Lymphome am Tumorzentrum München (1983) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. In: Huhn D, Theml H (Hrsg.) Maligne Lymphome. Demeter, München.
64. Raecallio J (1970) Enzyme histochemistry of wound healing. Gustav Fischer, Stuttgart Portland.
65. Rappaport H (1966) Tumors of the hematopoietic system In: Atlas of tumor pathology, sect 3, fasc 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.

66. Rasmuson T, Björk CR, Damber L (1983) Evaluation of carcinoembryonic antigen tissue, polypeptide antigen, placenta alkaline phosphatase and modified nucleosides as biological markers in malignant lymphomas. Recent Results Cancer Res 84: 331-343.
67. Rudders RA, Kaddis M, De Lellis RA, Casey H (1979) Nodular non-Hodgkin's lymphoma. Factors influencing prognosis and indication for aggressive treatment. Cancer 43: 1643-1651.
68. Ruuskanen OJ, Pelliniemi LJ, Kuovalainen KE (1975) Alkaline phosphatase in differentiating guinea pig thymocytes. An ultracytochemical study. J Immun 114: 1611-1615.
69. Seifert HW, Klingmüller G (1972) Elektronenmikroskopische Struktur normaler Hautkapillaren und das Verhalten der alkalischen Phosphatase. Arch Derm Forsch 242: 97-110.
70. Stein H, Bonk A, Tolksdorf G, Lennert K, Rodt H, Gerdes J (1980) Immunhistologic analysis of the organisation of normal lymphoid tissue and non-Hodgkin's lymphomas. J Histochem Cytochem 25: 764-770.
71. Thöml H, Kaboth W, Begemann H (1982) Blutkrankheiten. In: Kühn HA, Schirrmester J (Hrsg.) Innere Medizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 425-526.
72. Weisenburger DD, Kühn HA, Rappaport H (1972) Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. Cancer 49: 1429-1438.
73. Weisenburger DD, Nathwani BN, Diamond LW, Winberg CD, Rappaport H (1981) Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: a clinico-pathological study of 42 cases. Cancer 45: 1415-1425.

74. Wilson KJ, Neumann H, Haran-Ghera N (1971) Chronological appearance of alkaline phosphatase activity in virus-induced lymphomas in C57Bl/6 mice. Cancer Res 31: 1702-1705.

**A** Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb.-Dat. 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 Tag    Monat    Jahr  
 PLZ, Wohnort: \_\_\_\_\_  
 Klinik: \_\_\_\_\_ Med. Nr. des Pat. 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 (Profession)  
☐ stationär    ☐ ambulant    ☐ Einseidendematerial

# Ersterhebung Hautlymphome\*)

**B ERSTSYMPTOME** Datum: 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Lokal: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_  
 Frühere Diagnosen etc. \_\_\_\_\_

**C DIAGNOSESTELLUNG** Datum: 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 (vgl. Rückseite) ☐ Foto ☐ kein Foto  
 Befall bei Erstdiagnose ☐ Kopf ☐ Stamm ☐ Arme ☐ Beine  
☐ Genital ☐ Gelenkbeugen ☐ ☐ ☐  
 Ausmaß \_\_\_\_\_  
 Art Tumor ulz. ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel  
 Tumor ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel  
 Papeln ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel  
 Plaques ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel  
 Erythem ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel  
 Weitere Befunde ☐ Erythrodermie ☐ Nagel-/Hautwachstumsstörungen ☐ Pruritus  
☐ Follikuläre Muzinose ☐ Palmo-/Plantarkarzinosen

**D ÜBERSICHT EXTRAKUTANER BEFUNDE**  
 path. Organbefunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja Allgem. Symp. ☐ A ☐ B  
 path. LK-Befunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja Karnofsky 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 %  
 Leuk. Blutbild ☐ nein ☐ fraglich ☐ ja (s. Rückseite)  
 Sonstige Befunde \_\_\_\_\_

**E ORGANBEFUNDE**  
 (Code siehe Rückseite)  
 R0 Lunge 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 CT Leber 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Stz Leber 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Sono Leber 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 R0 M D P 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Stz Milz 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Sono Milz 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 R0 L v. Pyelo 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 CT ZNS 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Stz 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Sono 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 R0 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 CT 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Km STB 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Leber Histo 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 R0 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Km BKB 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Nr. \_\_\_\_\_  
 Weiter Organbefunde ☐ nein ☐ ja: \_\_\_\_\_

**F LK-BEFUNDE**  
 (Code siehe Rückseite)  
 Lymphogr. 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Histologie 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Nr. \_\_\_\_\_  
 CT 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Klinisch  
 axillär ☐ ☐ ☐  
 inguinal ☐ ☐ ☐  
☐ ☐ ☐

**G LABOR**  
 BKS 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Erythr. 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Alk. Ph. 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Eos 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 %  
 Hb 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 quant. Ig 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 LDH 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Sézary-Z 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 %  
 Ery 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 IgE 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Leuko (x1000) 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 Thrombo 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Immunoph 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Lympho (N) 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

**H HISTOLOGIE: HAUT**  
 Schlässelfhistologien  
 Datum 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Nr. 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

 Diagnose \_\_\_\_\_ Lok. \_\_\_\_\_ Diag. \_\_\_\_\_  

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 Weitere Histo-Nr. 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

**I DIAGNOSE**  
 Arbeitediagnose: \_\_\_\_\_ (siehe Rückseite)  
 Differentialdiagnose: 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_  
☐ primär kutan ☐ primär extrakutan  
 Krankheitsausdehnung 

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

  
 Stadium \_\_\_\_\_

**K GEPL. PRIMÄRTHERP.** ☐ nicht aggressiv ☐ gemäßig aggressiv ☐ aggressiv  
 Art der Therapie: \_\_\_\_\_  
 Station: \_\_\_\_\_

**A** Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb.-Dat.     
PLZ Wohnort: \_\_\_\_\_ Tag  Monat  Jahr  
Klinik: \_\_\_\_\_ fkd. Nr. des Pat.      
☐ -te Folgeerhebung ☐ Klinikpatient ☐ Einsendematerial (Freibogen)

---

**B** BERICHTSZEITRAUM von    bis

**C** BEFUND BEI BERICHTSBEGINN ☐ Foto ☐ kein Foto  
Veränderung z. letzten Berichtende ☐ gleich geblieben ☐ Verschlechterung/Neumanifestation(en) ☐ Besserung ☐ Zweitmalignom  
Reiziv aus der Vollremission ☐ Kopf ☐ Stamm ☐ Arme ☐ Beine  
Befall bei Berichtsbeginn ☐ Genital ☐ Gelenkbeugen ☐ ☐ Sonst.  
Ausmaß Befallen sind  % der Gesamtkörperoberfläche  
Art Tumor utz. ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel ☐ Untersuchungsmaterial  
Tumor ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel ☐ Blutausstr. ☐ Imprints  
Papeln ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel ☐ Serum ☐ EM-Material  
Plaques ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel ☐ periphere Lyrizen, Ionenavv ☐ Gewebe, Stoffgetrenn  
Erythem ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel ☐ Sonet.  
Weitere Befunde ☐ Erythrodermie ☐ Nagel-/Haarwachstumsstörungen  
☐ Follikuläre Muzinose ☐ Palmo-/Plantarkerat. ☐ Pruritus

**D** ÜBERSICHT EXTRAKUTANER BEFUNDE Bemerkungen Bei Berichtsbeginn (s. Block B):  
path. Organbefunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja ☐ Allg. Sympt. ☐ A ☐ B  
path. LK-Befunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja ☐ Karmofsky  %  
Leuk. Blutbild ☐ nein ☐ fraglich ☐ ja ☐ (s. Rückseite)

**E** ORGANBEFUNDE Ro Lunge ☐ CT Leber ☐ Szl Leber ☐ Sono Leber ☐  
(Code siehe Rückseite) Ro M D P ☐ CT Milz ☐ Szl Milz ☐ Sono Milz ☐  
Ro l. v. Pyelo ☐ CT ZNS ☐ Km STB ☐ Leber Histo ☐  
Ro ☐ Km SKB ☐ Nr.   
Weitere Organbefunde ☐ nein ☐ ja:

**F** LK-BEFUNDE (Code siehe Rückseite)  
Lymphogr. ☐ ☐ Histologie ☐ ☐ Nr.  axillär ☐ ☐  
CT ☐ ☐ Inguinal ☐ ☐  
☐ ☐ ☐

**G** LABOR  
BKS ☐ ☐ EBV-Ther. ☐ ☐ Ab. Ph. ☐ ☐ Eco  %  
Hb ☐ ☐ quant. Ig. ☐ ☐ LDH ☐ ☐ Bazery-Z.   
Ery ☐ ☐ IgG ☐ ☐ Leuko ( $\times 1000$ )   
Thrombo ☐ ☐ Immunoph. ☐ ☐ Lympho (%)

**H** HISTOLOGIE: HAUT Datum    Nr.    Diagnose Lok. Diag.  
Schlüsselhistologie          
Weitere Histo-Nr.

**I** DIAGNOSE a. Ber.-Ende Arbeitdiag.:  Differentialdiag.:   
Krankheitsausdehnung ☐ T ☐ N ☐ B ☐ M ☐ Stadium

**K** THERAPIE im Ber.-Zeitr. ☐ keine Therapie ☐ nicht aggressiv ☐ aggressiv ☐ gemäßigt aggressiv  
von  bis  Art:   ambulant ☐ stationär  
von  bis  Art:   ambulant ☐ stationär  
Therapieerfolg ☐ vollst. Remission ☐ teilw. Remission ☐ Stillstand ☐ Progression  
☐ inkomplette Vollremission ☐ inkomplette Teilremission

**L** Weitere Therapie ☐ keine Therapie ☐ nicht aggressiv ☐ gem. aggressiv ☐ aggressiv  
Änderungsgrund ☐ Progession ☐ Komplikt.:  durch Patient ☐ reduz. Allg.-Zustand  
☐ Weitere Therapie außerhalb der Dermis ☐ Sonst.:

**M** Patient verstorben Datum:    tu-abhängig ☐ tu-unabh. ☐ fraglich ☐ nicht zu ermitteln  
Obduktion ☐ nein ☐ ja, Nr.:  Institut:   
Station:  Datum:  Unterschrift des Arztes:

Geb. Dat.

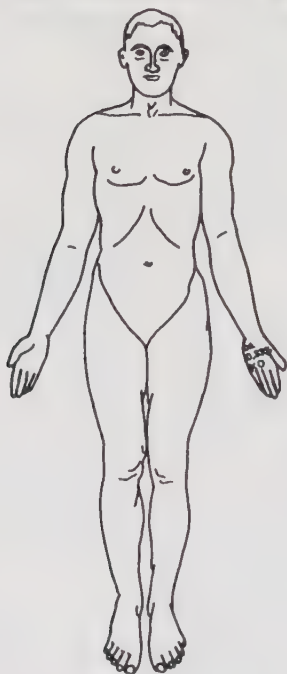
But not +

Coop-Nr +

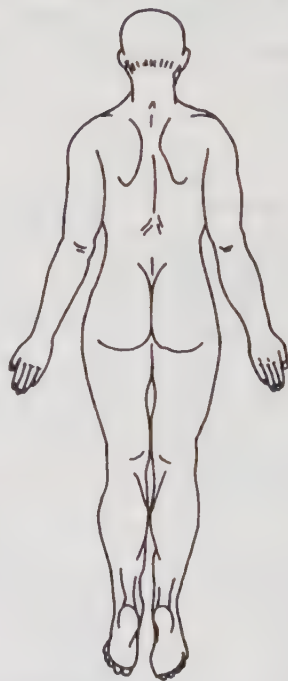
## Befundbogen Hautlymphome\* )

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| T | T | M | M | J | J |
|   |   |   |   |   |   |

Zuordnungs-Datum



Stellen deutlich tastbar  
vergrößerter Lymphknoten  
in der Zeichnung mit X  
markieren.



Die Fläche einer Palma (graues Feld) beträgt ca. 1/5 % der Gesamtkörperoberfläche.

| Hautbefund                                       | Stadium (MF) |       | Symbol § | Anzahl(n) der Papeln und Tumoren bzw. Fläche der beteiligten Hautareale in % der Gesamtkörperoberfläche (KO = 100%) |         |          |          |          |   | Gesamt % bzw. |  |  |  |
|--------------------------------------------------|--------------|-------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|----------|---|---------------|--|--|--|
|                                                  | Allert-Bazin | T-pap |          | Gesamt                                                                                                              | Kopf    | Leib     | Becken   | Ext.     |   |               |  |  |  |
| Eczematöide Veränd. (Patch) (% KO)               | I            | 0     |          | max. 1%                                                                                                             | max. 5% | max. 10% | max. 30% | max. 30% | n |               |  |  |  |
| Infiltrierte Plaques (% KO)                      | II           | 1,2   |          |                                                                                                                     |         |          |          |          |   |               |  |  |  |
| Papeln (Anzahl)                                  | II           | 1,2   |          |                                                                                                                     |         |          |          |          |   |               |  |  |  |
| Tumoren, nicht ulzeriert (Anzahl)                | III          | 3     |          |                                                                                                                     |         |          |          |          |   |               |  |  |  |
| Tumoren, ulzeriert (Anzahl)                      | III          | 3     |          |                                                                                                                     |         |          |          |          |   |               |  |  |  |
| Erythrodermie (% = I% + II% + III% + IV% - 100%) | (IV)         | 4     |          |                                                                                                                     |         |          |          |          |   |               |  |  |  |

+ Gesamtfeld der Hauterkrankung

### + Graufelder freilassen

§ Zur Kennzeichnung in der Befundzeichnung

Station

## Datum

Unterschrift \_\_\_\_\_

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco danke ich für die  
Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Klinik und  
Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Burg,  
der mir das Thema überlassen hat und der mir in freund-  
schaftlicher Weise geholfen hat, die während meiner  
Arbeit auftauchenden Schwierigkeiten zu meistern.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau Rosenow,  
Frau Heilmann und speziell bei Frau Ebmeyer für ihre  
stete Hilfsbereitschaft bedanken.

## Lebenslauf

Am 11. 12. 1958 wurde ich, Christian Gamel, als Sohn des städtischen Angestellten Josef Gamel und seiner Ehefrau Anna, geb. Saller, in Landshut geboren.

Ab 1965 besuchte ich die Volksschule in Landshut.

1969 trat ich auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium über, wo ich 1978 das Abitur abgelegt habe.

Von 1978 bis 1979 leistete ich den Grundwehrdienst ab.

Ab Sommersemester 1979 studierte ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

1981 absolvierte ich dort die ärztliche Vorprüfung.

1982 legte ich den I. Teil, 1984 den II. Teil und 1985 den III. Teil des medizinischen Staatsexamens ab.



